

Beoordelingsrapport over rituximab (MabThera®) toegepast bij niet geregistreerde indicaties:

- **Refractaire systemische lupus erythematosus**
- **Refractaire lupus nefritis**
- **Refractair primair syndroom van Sjögren**
- **Refractaire ANCA geassocieerde vasculitis**
- **Refractaire Immune Thrombocytopenie**
- **Refractaire Thrombotische Thrombocytopenische Purpura**
- **Autoimmuun Hemolytische Anemie**

Vastgelegd in de WAR vergadering van 29 juli 2013

Inhoudsopgave

1	Samenvatting	4
1.a.	<i>Refractaire systemische lupus erythematosus (SLE)</i>	4
1.b.	<i>Refractaire lupus nefritis (LN)</i>	4
1.c.	<i>Refractair primair syndroom van Sjögren (pSS)</i>	4
1.d.	<i>Refractaire ANCA geassocieerde vasculitis (AAV)</i>	5
1.e.	<i>Refractaire Immune Thrombocytopenie (ITP)</i>	5
1.f.	<i>Refractaire Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP)</i>	5
1.g.	<i>Autoimmuun Hemolytische Anemie (AIHA)</i>	6
2	Vraagstelling en aanleiding	6
3	Beoordeling	7
3.a.	<i>Systemische Lupus Erythematosus (SLE)</i>	7
3.a.1.	<i>Achtergrondinformatie en behandeling SLE</i>	7
3.a.2.	<i>Evidentie van rituximab bij refractaire SLE</i>	9
3.a.3.	<i>Conclusie duiding pakket voor rituximab bij refractaire SLE</i>	13
3.b.	<i>Lupus Nefritis (LN)</i>	14
3.b.1.	<i>Achtergrondinformatie en behandeling LN</i>	14
3.b.2.	<i>Evidentie van rituximab bij refractaire LN</i>	15
3.b.3.	<i>Conclusie duiding pakket rituximab bij refractaire LN</i>	17
3.c.	<i>Syndroom van Sjögren</i>	18
3.c.1.	<i>Achtergrondinformatie en behandeling Syndroom van Sjögren</i>	18
3.c.2.	<i>Evidentie van rituximab bij refractair primair Syndroom van Sjögren</i>	19
3.c.3.	<i>Conclusie duiding pakket rituximab bij refractair Syndroom van Sjögren</i>	21
3.d.	<i>ANCA geassocieerde vasculitis (AAV)</i>	21
3.d.1.	<i>Achtergrondinformatie en behandeling ANCA geassocieerde vasculitis</i>	21
3.d.2.	<i>Evidentie van rituximab bij refractaire AAV</i>	22
3.d.3.	<i>Conclusie duiding pakket rituximab bij refractaire AAV</i>	25
3.e.	<i>Immune Thrombocytopenie (ITP)</i>	25
3.e.1.	<i>Achtergrondinformatie en behandeling ITP</i>	25
3.e.2.	<i>Evidentie van rituximab bij refractaire Idiopathische Thrombocytopenische Purpura (ITP)</i>	27
3.e.3.	<i>Conclusie duiding pakket rituximab bij crITP</i>	29

3.f.	Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP)	30
3.f.1.	Achtergrondinformatie en behandeling TTP	30
3.f.2.	Evidentie van rituximab bij refractaire Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP)	30
3.f.3.	Conclusie duiding pakket rituximab bij TTP	32
3.g	Autoimmuun Hemolytische Anemie (AIHA)	32
3.g.1.	Achtergrondinformatie en behandeling rituximab bij AIHA	32
3.g.2.	Evidentie van rituximab bij Autoimmuun Hemolytische Anemie (AIHA)	34
3.g.3.	Conclusie duiding pakket rituximab bij AIHA	36
4	Conclusie beoordeling off-label indicaties rituximab	38
5	Afkortingen	40
6	Literatuur	40

1 Samenvatting

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het CVZ heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het geneesmiddel rituximab (MabThera®) bij de volgende niet-geregistreerde indicaties:

- 1.a. refractaire systemische lupus erythematosus (SLE)
- 1.b. refractaire lupus nefritis (LN)
- 1.c. refractair syndroom van Sjögren
- 1.d. refractaire ANCA geassocieerde vasculitis (AAV)
- 1.e. Immune Thrombocytopenie (ITP)
- 1.f. Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP)
- 1.g. AutoImmune Hemolytische Anemie (AIHA)

Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

1.a. Refractaire systemische lupus erythematosus (SLE)

Prevalentie. De exacte prevalentie van refractaire SLE is onbekend. Op basis van extrapolatie van patiëntgegevens uit een Europese database zijn er in Nederland tussen 34 en 87 SLE patiënten per jaar die behandeld moeten worden met rituximab omdat ze niet meer reageren op de standaardbehandeling volgens de behandelrichtlijn van de Landelijke Werkgroep SLE. Dat is minder dan 1:150.000 inwoners (ofwel ongeveer 112 personen) bij een bevolkingsomvang van 16,8 miljoen.

Behandeling met geregistreerde alternatieven. Cyclofosfamide is geregistreerd voor SLE en wordt toegepast als inductie-behandeling voor ernstige actieve SLE. Als patiënten refractair zijn voor CYC blijven weinig opties over. Belimumab is geregistreerd als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een standaardbehandeling. De Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ heeft in 2012 geoordeeld dat bij de behandeling van actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit toevoeging van belimumab aan de 'gebruikelijke behandeling' een gelijke waarde heeft als de 'gebruikelijke behandeling' (antimalaria middelen, corticosteroiden, NSAIDs en/of immunosuppressieve middelen).

Conclusie rituximab bij refractaire SLE. Er is veel bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij ernstige actieve, refractaire SLE. Deze resultaten worden niet bevestigd in de enige beschikbare RCT, die wel een hogere bewijskracht heeft, maar waarbij de geïnccludeerde patiënten geen 'refractaire SLE' hebben. De WAR stelt vast dat de toepassing van rituximab bij refractaire SLE onderdeel is van verzekerde geneeskundige zorg onder voorwaarde van registratie van de behandelde patiënten. De verantwoordelijke beroepsgroep zou zich hiertoe schriftelijk moeten verbinden. CVZ verwacht een rapportage uit dit register uiterlijk 1 september 2015.

1.b. Refractaire lupus nefritis (LN)

Prevalentie. Uitgaande van ~740 als totaal aantal patiënten met LN bedraagt het aantal refractaire patiënten ongeveer 103. Dat is minder dan 1:150.000 inwoners (ofwel ongeveer 112 personen) bij een bevolking van 16,8 miljoen.

Behandeling met geregistreerde alternatieven. Cyclofosfamide is geregistreerd voor systemische SLE en is effectief gebleken als behandeling voor ernstige actieve LN. Als LN patiënten niet (meer) reageren op cyclofosfamide zijn er geen andere geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar.

Conclusie rituximab bij refractaire LN. Er is een ruime hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij ernstige actieve, refractaire LN. De WAR stelt vast dat de toepassing van rituximab bij refractaire LN onderdeel is van verzekerde geneeskundige zorg onder voorwaarde van registratie van de behandelde patiënten. De verantwoordelijke beroepsgroep zou zich hiertoe schriftelijk moeten verbinden. CVZ verwacht een rapportage uit dit register uiterlijk 1 september 2015.

1.c. Refractair primair syndroom van Sjögren (pSS)

Prevalentie. Het Syndroom van Sjögren is, op reumatoïde artritis na, de meest voorkomende reumatologische aandoening. In Nederland zijn er 84.000 –168.000 patiënten. Omdat er geen registratie plaatsvindt zijn er geen gegevens over het aantal refractaire patiënten.

Behandeling met geregistreerde alternatieven. Behalve pilocarpine is er geen geneesmiddel geregistreerd voor primair syndroom van Sjögren (pSS) met systemische verschijnselen. Als patiënten refractair blijken voor pilocarpine, gaat men over op niet geregistreerde geneesmiddelen: HCQ, corticosteroïden en immunosuppressiva zoals AZA, MTX en in zeer ernstige gevallen CYC. Ook past men (off-label) diverse biologicals toe, o.a. TNF-alfablokkers.

Conclusie rituximab bij refractair Syndroom van Sjögren. Er is een zeer beperkte hoeveelheid bewijs, van matige kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij het primair Syndroom van Sjögren (pSS). Onduidelijk is of de onderzochte patiënten refractair pSS hebben. In combinatie met het gebrek aan gegevens over de prevalentie van refractair pSS en het ontbreken van eenduidige behandelprotocollen, stelt de WAR vast dat de toepassing van rituximab bij refractair pSS niet tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

1.d. Refractaire ANCA geassocieerde vasculitis (AAV)

Prevalentie. Over de prevalentie van de refractaire vorm van AAV in Nederland ontbreken gegevens. Er zijn in Nederland maximaal 2545 patiënten met Wegener's granulomatose (WG). Per jaar komen er 240 – 320 nieuwe patiënten bij. Op basis van prospectieve studies is bekend dat 10% van de nieuwe patiënten niet reageren of progressief zijn op de standaard therapie en dat 10-20% van de recidiefgevallen bij bestaande patiënten niet meer reageren op de standaardtherapie.

Behandeling met geregistreerde alternatieven. Cyclofosfamide (CYC) is geregistreerd voor WG en wordt in combinatie met glucocorticosteroïden aangemerkt als standaardbehandeling van AAV. Verder is er geen geneesmiddel geregistreerd ter behandeling van AAV in het algemeen, of WG, MPA (microscopische polyangiitis) of EGPA (eosinofiele granulomatose met polyangiitis) in het bijzonder. Terwijl het CVZ deze off-label indicatie in beoordeling had is bij de EMA een verzoek ingediend om de registratie van rituximab uit te breiden met WG en MPA.

Conclusie rituximab bij refractaire AAV. Er is een beperkte hoeveelheid bewijs van matige kwaliteit, aangevuld met een ruime hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit, voor de werkzaamheid van rituximab bij refractaire AAV. Op basis van de prevalentie- en incidentiecijfers is het waarschijnlijk dat er 65 -112 patiënten per jaar in Nederland refractair zijn voor de standaardbehandeling van AAV. De prevalentie van refractaire AAV kan hiermee oplopen tot 1 op 150.000 inwoners. Op 21 maart 2013 heeft de CHMP (Committee for Medicinal Products for Humans Use) een positief oordeel uitgesproken over de uitbreiding van de geregistreerde indicaties van rituximab met WG en MPA. Hangende de definitieve registratie van deze indicatieuitbreidingen doet de WAR geen uitspraak of deze toepassingen van rituximab onder verzekerde geneeskundige zorg vallen. Indien het nodig is zal de WAR een standpunt hierover uitbrengen nadat de EMA een European Public Assessment Report over deze indicaties heeft gepubliceerd.

1.e. Refractaire Immuun Thrombocytopenie (ITP)

Prevalentie. Er komen ongeveer 200 refractaire ITP (crITP) patiënten per jaar in aanmerking voor een medicamenteuze behandeling met romiplostim. Hiervan hebben er 87 geen duurzame respons op dit geneesmiddel. Per jaar komen er daarom tussen de 45 en 87 patiënten met crITP in aanmerking voor behandeling met rituximab.

Behandeling met geregistreerde alternatieven. Romiplostim is geregistreerd voor derdelijnstherapie voor patiënten met ITP die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op behandelingen als corticosteroïden en immunoglobulines (crITP). Wanneer dergelijke patiënten onvoldoende reageren op romiplostim is er geen ander geregistreerd geneesmiddel beschikbaar.

Conclusie rituximab bij crITP. Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van rituximab bij crITP patiënten. Uit de beschikbare onderzoeksresultaten wordt niet duidelijk of het voor ITP geregistreerde geneesmiddel romiplostim is toegepast. Uitgaande van een responspercentage van 50% op een romiplostim behandeling komen er per jaar 45 - 87 patiënten in aanmerking voor behandeling met rituximab. De WAR stelt vast dat de toepassing van rituximab bij crITP (voor corticosteroïden refractaire ITP) niet tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

1.f. Refractaire Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP)

Prevalentie. Er zijn ongeveer 15 patiënten per jaar in Nederland die primair geheel niet responderen op standaardbehandeling met plasmaferese en prednison of een partiële respons hebben na de tweede plasmaferese cyclus.

Behandeling met geregistreerde alternatieven. Er zijn, behalve corticosteroïden, geen geneesmiddelen geregistreerd voor behandeling van refractaire TTP. Wanneer een patiënt onvoldoende reageert op toevoeging van rituximab aan plasmaferese in combinatie met prednison, komt volgens de

richtlijn van de NVvH splenectomie in aanmerking en eventueel (off-label) behandeling met ciclosporine A of vincristine.

Conclusie rituximab bij refractaire TTP. Er is een zeer beperkte hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij refractaire TTP. Op basis van dit bewijs en het beschikbaar zijn van de (niet geregistreeerde) alternatieven ciclosporine A en vincristine, stelt de WAR vast dat de toepassing van rituximab bij refractaire TTP niet tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

1.g. Autoimmuun Hemolytische Anemie (AIHA)

Prevalentie. Uitgaande van een totale incidentie voor AIHA van 1 per 100.000 komt het aantal nieuwe volwassen AIHA patiënten in Nederland uit op ongeveer 132 patiënten per jaar, waarvan ongeveer 119 de 'warme' vorm hebben en 13 de 'koude'. In Nederland komen per jaar ongeveer 47 'refractaire' patiënten met WAIHA per jaar in aanmerking voor behandeling met rituximab en ongeveer 13 patiënten met 'koude' AIHA.

Behandeling met geregistreeerde alternatieven. Cyclofosfamide en azathioprine zijn geregistreeerd voor autoimmuun hemolytische anemie. De behandelrichtlijnen voor AIHA van de academische centra geven deze geneesmiddelen een plaats na rituximab bij 'warme' AIHA. Voor 'koude' AIHA vormt off-label toepassing van rituximab de enige medicamenteuze therapie, met uitzondering van cyclofosfamide als tweedelijnsbehandeling voor ernstig persisterende hemolyse.

Conclusie rituximab bij AIHA. Er is een beperkte hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij 'warme' AIHA (WAIHA). Op basis van dit bewijs en het beschikbaar zijn van de geregistreeerde alternatieven cyclofosfamide en azathioprine na falen op of contra-indicaties voor splenectomie, stelt de WAR vast dat de toepassing van rituximab bij WAIHA niet tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

Er is een zeer beperkte hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij 'koude' AIHA. Op basis van het zeer kleine aantal patiënten met deze vorm van AIHA en het feit dat rituximab de eerstelijns medicamenteuze behandeling vormt, stelt de WAR vast dat de toepassing van rituximab bij 'koude' AIHA tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

2 Vraagstelling en aanleiding

In december 2010 hebben de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN) een verzoek ingediend bij het CVZ om de wetenschappelijke onderbouwing te beoordelen van vier niet geregistreeerde toepassingen van rituximab. Het bijbehorende dossier is samengesteld door de leden van de Landelijke Werkgroep Systeemziekten. In maart 2013 hebben de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) en de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) een verzoek ingediend om drie andere niet-geregistreeerde toepassingen van rituximab te beoordelen. Dit rapport bespreekt de beoordelingsresultaten van deze zeven niet-geregistreeerde indicaties.

Beoordeling van niet-geregistreeerde toepassingen van specialistische geneesmiddelen behoort niet tot reguliere werkzaamheden van het CVZ. Voor de bekostiging van rituximab toegepast bij niet-geregistreeerde indicaties is een beoordeling echter relevant, vanwege de hoge kosten per behandeling. Het CVZ heeft besloten de beoordelingen te combineren en heeft een rapportage opgesteld naar aanleiding van de zeven niet-geregistreeerde indicaties

Rituximab (MabThera®) is een specialistisch (intramuraal) geneesmiddel, dat bij toepassing voor de geregistreeerde indicaties (zie bijlage 1) in aanmerking komt voor bekostiging via een add-on tarief met declaratie op basis van gebruikte hoeveelheid. Ook voor niet-geregistreeerde indicaties van een geneesmiddel is bekostiging via deze zogenaamde add-on mogelijk. Het is niet gebruikelijk dat de WAR niet-geregistreeerde indicaties van geneesmiddelen beoordeelt, er kunnen echter redenen zijn om dat wel te doen, zoals bij de vrijwillige adviezen van het CVZ over niet geregistreeerde indicaties op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Omdat rituximab niet is opgenomen in het GVS (Geneesmiddelenvergoedingensysteem) is er geen sprake van farmaceutische zorg maar van (gespecialiseerde) geneeskundige zorg. Voor de aanspraak op geneeskundige zorg gelden de volgende algemene eisen:

- Het is zorg zoals medisch specialisten, huisartsen of verloskundigen plegen te bieden;
- Het is zorg die voldoet aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk';¹
- De verzekerde is redelijkerwijs op de zorg aangewezen.

Voor de operationalisatie van het derde criterium bij niet-geregistreeerde toepassingen van een specialistisch geneesmiddel hanteert het CVZ dezelfde systematiek als bij de beoordeling van de

aanspraak op off-label toepassingen van extramurale geneesmiddelen. Het CVZ beoordeelt de onderbouwing van de werkzaamheid van de farmacotherapie ten opzichte van de mogelijke andere medicamenteuze behandelingen en het aantal patiënten dat aan de betreffende aandoening lijdt. De uitkomst van de beoordeling betreft een duiding van het pakket. Bij de beoordeling zijn de volgende criteria van toepassing:

- *de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners voorkomt**; én
- *de werkzaamheid van het geneesmiddel bij die ziekte is wetenschappelijk onderbouwd*; én
- *in Nederland is voor die ziekte geen behandeling mogelijk met enig geneesmiddel dat in Nederland voor die indicatie/ziekte is geregistreerd.*

*: Op basis van de bevolkingscijfers van het CBS² zijn er bij een ziekte met een prevalentie < 1 op 150.000 maximaal 112 Nederlanders die deze ziekte hebben.

Bij de beoordeling van de werkzaamheid van een geneesmiddel betreft het CVZ de kwaliteit van het aanwezige bewijs (studiedesign, uitvoering en representativiteit van studies in relatie tot behandelbeleid en patiënten) en de omvang van het bewijs (aantal onderzochte patiënten en de grootte van het gevonden effect).

3 Beoordeling

Deze paragraaf bespreekt de beoordeling achtereenvolgens voor:

- Rituximab bij refractaire systemisch lupus erythematosus (SLE)
- Rituximab bij refractaire lupus nefritis (LN)
- Rituximab bij refractair syndroom van Sjögren
- Rituximab bij refractaire ANCA-gerelateerde vasculitis (AAV)
- Rituximab bij corticosteroïd resistente immuun trombocytopenie (crITP)
- Rituximab bij trombotische trombocytopenische purpura (TTP)
- Rituximab bij auto-immuun hemolytische anemie (AIHA)

Bij de beoordeling of de zeven genoemde niet- geregistreerde toepassingen van rituximab tot verzekerde geneeskundige zorg behoren, zijn de volgende elementen betrokken:

- *Is de werkzaamheid van het geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk onderbouwd*; én
- *Is er in Nederland voor die aandoening een behandeling mogelijk met enig geneesmiddel dat in Nederland voor die indicatie is geregistreerd?*

3.a. Systemische Lupus Erythematosus (SLE)

3.a.1. Achtergrondinformatie en behandeling SLE

Ontstaanswijze. Lupus erythematosus (LE) is een auto-immuunziekte die beperkt kan blijven tot de huid, maar ook in andere organen kan optreden. Van systemische lupus erythematosus (SLE), of lupus erythematosus disseminatus spreekt men indien andere organen als gewrichten, nieren, longen en centraal zenuwstelsel zijn betrokken.^{3,4,5} Het precieze ontstaansmechanisme van SLE is onbekend, maar waarschijnlijk zijn verscheidene genetische, hormonale en immunologische factoren, en ook omgevingsfactoren betrokken bij de pathogenese.

Pathologie en symptomen. Doordat SLE zich in ieder orgaansysteem kan manifesteren, is het verloop onvoorspelbaar en grillig. Bij 50 -75% van de patiënten is het renale systeem betrokken, vaak resulterend in nierfalen. Men spreekt dan van Lupus Nefritis of LN.^{4,5,6,7,8,9} Ongeveer 67% van de patiënten met SLE heeft last van neuropsychiatrische symptomen (o.a. stemmingswisselingen, angst en/of psychose). Enkele veel voorkomende klachten tijdens een actieve periode zijn gewrichtsklachten (bijv. artritis), huidafwijkingen (bijv. vloedvormige uitslag), actieve nefropathie (hematurie, proteïnurie, hypertensie en gestoorde nierfunctie), neurologische klachten, bloedafwijkingen (bijv. trombocytopenie), spierpijnen en algemene vermoeidheid.¹¹

Naast de klinische diversiteit kenmerkt SLE zich door een grote diversiteit in autoantilichamen in het bloed. In > 90 % van de gevallen worden antinucleaire antistoffen (ANA) aangetroffen, die zich richten op de eigen celkern en tot orgaanschade leiden.^{3,4,5} De B-lymfocyten spelen een centrale rol in de pathogenese.^{11,12,13} Ze zijn verantwoordelijk voor de productie van autoantilichamen,

antigeenpresentatie, T-cel activatie en de productie van cytokines.^{3,5,12,13,14,15} Om die reden kunnen de B-cellen een geschikt doelwit zijn voor de selectieve behandeling van SLE.

Diagnostiek. Het stellen van de diagnose SLE gebeurt meestal op basis van symptomen en laboratoriumonderzoek, waarbij de detectie van ANA belangrijk is. Door vaak voorkomende gewrichtspijnen vertoont de ziekte gelijkenis met reumatoïde artritis.¹⁶ De American College of Rheumatology (ACR) hanteert criteria voor het classificeren van SLE. Volgens deze richtlijn is sprake van SLE als ten minste vier van onderstaande elf criteria gelijktijdig of achtereenvolgens bij de patiënt aanwezig zijn (geweest): vliedervormige huiduitslag in het gezicht, schijfvormige (discoïde) huidafwijkingen, overgevoeligheid voor zonlicht, zweertjes in mond of neus, ontsteking van twee of meer perifere gewrichten (artritis), 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. In eerste instantie zijn deze criteria voor wetenschappelijk onderzoek ontwikkeld, maar toepassing bij de diagnostiek in de praktijk komt regelmatig voor.

Natuurlijk beloop. De betrokken organen, het verloop en de ernst van de ziekte verschillen van patiënt tot patiënt. De ernst van de ziekte wordt bepaald aan de hand van diagnostische instrumenten, zoals de British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) en de 'SLE Disease Activity Index' (SLEDAI). Het kan ook voorkomen dat de ziekte volledig rustig blijft na een zeer actieve start, maar meestal wisselen actieve periodes (exacerbaties) zich af met rustige periodes (remissies). Naast de aanzienlijke morbiditeit is SLE ook geassocieerd met een significant mortaliteitsrisico. De gemiddelde 15 jaars overleving is geschat op < 80%.^{17,18,19}

Prevalentie/incidentie. SLE manifesteert zich vooral op jongere leeftijd en bij vrouwen (man tot vrouw ratio is 1:9) in de vruchtbare leeftijd (15 –50 jaar).⁵ SLE patiënten worden in Nederland niet geregistreerd; exacte gegevens over incidentie en prevalentie ontbreken.

De incidentie per jaar varieert tussen de 3,3 tot 5,0 nieuwe volwassen patiënten (≥ 16 jaar) per 100.000 inwoners in diverse Europese landen.^{20,21} Voor Nederland komt dat neer op maximaal 840 nieuwe volwassen SLE patiënten per jaar.²

De prevalentie varieert van 36 tot 73 per 100.000 in Europa. In Zuid-Europa ligt deze bijna twee keer hoger als in de andere Europese landen. Verder blijkt dat in bepaalde etnische groepen de incidentie en prevalentie significant hoger zijn dan in andere groepen.

Uitgaande van de cijfers voor Noord Europa bedraagt de prevalentie van SLE in Nederland 28 - 40 per 100.000 inwoners. Dit zijn maximaal ~ 6720 patiënten in Nederland.

Behandeling. Er is geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van patiënten met SLE. Nederlandse behandelaren hanteren de aanbevelingen van de EULAR (European League Against Rheumatism) voor de behandeling van SLE.²² Doordat SLE een heterogene verschijningsvorm heeft, is er geen optimale standaard of gebruikelijke behandeling waarop alle patiënten goed reageren.²³ SLE wordt behandeld op basis van de ernst van de ziekte en de mogelijke nadelige gevolgen van de behandeling. Het doel van de behandeling is het verlagen van de ziekteactiviteit, reductie van 'flares' (opvlammingen), verlaging van infectierisico en bij voorkeur het bereiken van langdurige remissie ter beperking van orgaanschade.²³ De EULAR raadt aan om patiënten met SLE zonder ernstige orgaanschade (mild tot matige SLE) met antimalaria middelen (bv. hydrochloroquine maximaal 400 mg/dag) en/of corticosteroiden te behandelen.²² 'Non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAIDs) kunnen gelijktijdig, gedurende een bepaalde periode, worden gegeven aan patiënten met een laag risico op bijwerkingen. Immunosuppressieve middelen, o.a. azathioprine (AZA), mycophenolaatmofetil (MMF), methotrexaat (MTX) en cyclofosfamide (CYC) kunnen aan de behandeling worden toegevoegd als patiënten onvoldoende reageren of te hoge doses corticosteroid nodig hebben.²² Verder hebben patiënten met proliferatieve lupus nefritis 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 een bepaald maximum) getitreerd worden om een evenwicht te houden tussen het onderdrukken van de ziekteactiviteit en het risico op bijwerkingen.²³

Refractaire SLE. Er is een groep van SLE patiënten die (na verloop van tijd) onvoldoende reageert op de gebruikelijke behandeling en die tevens auto-antilichaampositief zijn (bv. positief anti-dsDNA en laag complement). Verder zijn er patiënten die één of meerdere middelen niet (meer) kunnen gebruiken door het optreden van ernstige bijwerkingen. Beide groepen patiënten worden 'refractair' genoemd. De door de Landelijke Werkgroep Systeemziekten gehanteerde definitie van refractaire SLE luidt: 'de aanwezigheid van ziekteactiviteit waarvoor een absolute behandelindicatie bestaat, doch waarbij sprake is van:

1. therapiefalen op tenminste 2 van de onderstaande combinaties van in adequate doseringen toegediende standaard immunosuppressieve medicatie:
 - AZA (2mg/kg) + corticosteroiden
 - MTX (15-25 mg/week) + corticosteroiden

- MMF (2 x 1000 mg/dd) + corticosteroiden
 - i.v. CYC + corticosteroiden, of
2. contra-indicaties voor of bijwerkingen met immuunsuppressieve medicatie (inclusief hoge doses glucocorticosteroiden) waardoor geen adequate behandeling (meer) mogelijk is. Bijvoorbeeld in het geval van relatieve contra-indicatie voor hoge doses corticosteroiden als gevolg van ernstige osteoporose, avasculaire botnecrose, adipositas met BMI > 35, diabetes met ernstige orgaanschade, of
 3. een situatie waarbij alleen met onacceptabel hoge doseringen glucocorticosteroiden (>10 mg/dag) gedurende 3 mnd (in combinatie met bovengenoemde immuun-suppressieve medicatie) een acceptabele klinische respons wordt behouden, of
 4. de cumulatieve dosis CYC hoger wordt dan bij de individuele patiënt (op basis van geslacht, geslachtsrijpe leeftijd en potentiële kinderwens) als veilig wordt beschouwd'.

Prevalentie en behandeling refractaire SLE. Ongeveer 8% van de patiënten met SLE heeft een hoge mate van ziekteactiviteit, ondanks een standaardbehandeling.^{4,5,24} Hoeveel van deze patiënten refractair zijn volgens de hierboven door de Werkgroep Systeemziekten opgestelde criteria is niet duidelijk. De sterftcijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) geven aan dat van 1996 t/m 2008 gemiddeld ca. 25 mensen per jaar zijn gestorven als gevolg van SLE. De beschikbare behandelopties voor refractaire SLE zijn zeer beperkt en vaak niet of door weinig wetenschappelijk bewijs onderbouwd. Zonder effectieve behandeling neemt de kans op complicaties en overlijden, bv. ten gevolge van LN, sterk toe. De EULAR richtlijnen noemen belimumab en de off-label toepassing van rituximab als behandelstrategie voor patiënten met refractaire SLE, maar de onderbouwing is beperkt.^{4,23} Rituximab wordt off-label toegepast bij patiënten met ernstige/refractaire SLE in direct levensbedreigende situaties.⁴ Recente gegevens (gepubliceerd in een abstract) uit de International Registry for Biologics in SLE (IRBIS) laten zien dat 0,5 tot 1,3% van de SLE patiënten off-label is behandeld met rituximab omdat de bestaande behandelopties zijn uitgeput.^{193, 194} In 58% van deze gevallen was dat nodig vanwege actieve therapieresistente SLE gerelateerde nefritis. IRBIS is een database opgezet door de Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics (SLICC) en bevat informatie over behandeling van SLE-patiënten in 28 gespecialiseerde centra in 11 Europese landen (waaronder Nederland). Omgerekend naar Nederland zijn er tussen 34 en 87 SLE patiënten per jaar die behandeld moeten worden met rituximab omdat ze niet meer voldoende reageren op andere therapieën.

In Nederland adviseert de Landelijke werkgroep SLE toepassing van rituximab bij refractaire SLE patiënten zonder nefritis indien:

- Ondanks voorafgaand gebruik van verschillende immuunsuppressieve medicatie een actieve ziekte blijft bestaan;
- Relatieve contra-indicaties bestaan voor hoge dosis corticosteroiden (oraal of intraveneus) of langdurig onacceptabele hoge doseringen corticosteroiden;
- Er een indicatie bestaat voor CYC, maar vanwege eerder gebruik de totale dosis boven de cumulatieve toxische dosis dreigt uit te komen.

Herbehandeling met rituximab bij refractaire SLE kan volgens de Landelijke werkgroep SLE worden overwogen mits aanvankelijk een goede respons is aangetoond op de eerste cyclus met rituximab en er voldoende immunomodulerende middelen, zoals HCQ en AZA/MTX/MMF ter profylaxe gebruikt worden als onderhoudsbehandeling.

3.a.2. Evidentie van rituximab bij refractaire SLE

Is de werkzaamheid van rituximab bij refractaire SLE wetenschappelijk onderbouwd?

Op 14-01-2013 werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane. Daarbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

(refractive systemic lupus erythematosus OR SLE[tiab]) AND (patient[tiab] OR patients[tiab]) AND (rituximab OR RTX). De resultaten zijn weergegeven in **tabel 1**. Casusbeschrijvingen en niet-gepubliceerde studies zijn niet meegenomen.

Er werden twee RCT's gevonden, waarvan er één uitsluitend patiënten met lupus nefritis (LN) betrof.^{25,26,27} De studies die uitsluitend betrekking hebben op lupus nefritis zijn tevens opgenomen in **tabel 2** van de volgende paragraaf.

Er werden drie systematische reviews/meta-analyses^{28,29,30} gevonden en zeer veel publicaties over klinische studies, betrekking hebbend op zowel prospectief als retrospectief onderzoek. Door hun opzet (meestal open label, niet vergelijkend) hebben deze studies een bewijskracht van lager niveau (niveau B of C).

Tabel 1 Studies naar werkzaamheid/effectiviteit rituximab bij refractaire SLE

Auteur/jaar [ref]	Design (niveau studie) + follow-up	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
Merrill et al 2011 [26] Merrill et al 2010 [27]	- RCT placebo gecontroleerde studie (EXPLORER) (A2) - Follow-up: 52 weken	257 Matig-ernstige SLE Exclusie: - Ernstige SLE - Hoge doses corticosteroiden - CYC-gebruik < 3 mnd voor start studie	1000 mg RTX dag 1, 15, 168, 182 (n=169) of placebo (n=88) met afbouw na dag 16	Geen significant verschil tussen RTX en placebo mbt primaire eindpunten, behalve in Afrikaanse/Hispanic subgroep (33,8% vs 15,7%)
Rovin et al 2012 [25]	- RCT placebo gecontroleerde fase III (LUNAR studie) (A2) - Follow-up: 12 mnd	144 allen met LN klasse III/IV Patiënten zijn niet refractair	1,0 g RTX dag 1, 15, 168, 182 (n=72) of placebo (n=72) Alle patiënten krijgen ook corticosteroiden en MMF	- Geen klinische verbetering t.o.v. placebo op primair eindpunt (respons nierfunctie week 52) - RTX-groep grotere afname anti-dsDNA en C3/C4 spiegel
Lan et al 2012 [28]	- Systematische review en meta-analyse 2 RCT's en 19 observationele studies* (A2) - Follow-up: mediaan 18,2 mnd	611 LN=222 waarvan: klasse IV: 62,6% klasse V: 14% klasse IV/V: 3,6% klasse III: 9,5% ander type: 5,8% niet geassocieerd: 4,5% Refractair (94,3%) voor de standaard therapie immunosuppressiva of met relapse	RTX (in combinatie met andere medicatie) in diverse schema's: 0,5 – 1,0 g x 2 375 mg/m ² x 4 ≤ 375 mg/m ² x 2 Comedicatie: immunosuppressiva (CYC, MMF, AZA) en glucocorticosteroiden 70% patiënten: 100-250 mg methylpred/prednis	SLE - B-cel depletie (n=232): 80,6% - Remissie (n=460): CR 33,3%, PR 25,2%, CR/PR 65,9% - Afname SLEDAI (n=253): 80,2% - Afname BILAG (n=160): 75,6% LN - Afname 24 hr urine proteïne (n=66): 81,8% - Remissie (n=116): CR 37,9%, PR 34,5%
Murray, Perry 2010 [29]	- Systematische review 27 ongecontroleerde studies bij SLE (C)	456 Refractaire patiënten	RTX (in combinatie met andere medicatie)	B-cel depletie in 95% van patiënten
Ramos-Casals et al 2009 [30]	- Systematische review observationele/case studies bij SLE (C)	188 (LN=103) Refractaire patiënten	RTX (in combinatie met andere medicatie)	Bij 91% van patiënten significante verbetering van minimaal één SLE manifestatie
Terrier et al 2010 [31]	- Observationele prospectieve multi-center studie (AIR) (C) - Follow-up: gemiddeld 18,6 ± 13,8 mnd	136 Patiënten t=0 score SELENA-SLEDAI 11,3 ± 8,9 (gemiddeld) LN = 42 (II-V)	- RTX monotherapie - RTX plus immunosuppressiva - 375 mg/m ² /week x 4 (n=48) - 1,0 g dag 1/dag 15 (n=82)	- Gemidd. SLEDAI ↓ van 10,8 ± 8,8 tot 3,4 ± 5,2 (P<0,0001) op t = 6 ± 3 maanden - Overall respons: 77% vgl. arts (71% vgl. SLEDAI criteria) - Relapse: n=31/76 (41%) - Herbehandeling RTX:

Auteur/jaar [ref]	Design (niveau studie) + follow-up	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
				n=25/31 (respons in 91%) - Geen verschil tussen RTX monotherapie en RTX-plus
Ramos-Casals et al 2010 [32]	- Observatieve studie op basis van registree (BIOGEAS) (C) - Follow-up gemiddeld 27,5 mnd	196 (SLE=107) Patiënten refractair op twee immuno-suppressiva	RTX (in combinatie met andere medicatie)	- 51% CR - 26% PR - 23% NR - Relapse bij 29% van 150 responders na 27 mnd
<p>*: De volgende studies zijn geïncludeerd: RCT's: Merrill et al 2010 [27]; Merrill et al 2011 [26]; Rovin et al 2012 [25] Observatieve studies: Pinto et al 2011 [33]; Tokunaga et al 2007 [34]; Leandro et al 2002 [35]; Leandro et al 2005 [36]; Vigna-Perez et al 2006 [37]; Gunnarsson et al 2007 [38]; Sutter et al 2008 [39]; Tamimoto et al 2008 [40]; Melander et al 2009 [41]; Pepper et al 2009 [42]; Rocatello 2011 [43]; Tony et al 2011 [44]; Turner-Stokes et al 2011 [45]; Vital et al 2011 [46]; Arce-Salinas et al 2012 [47]; Ramos-Casals et al 2010 [32]; Terrier et al 2010 [31]; Catapano et al 2010 [48]; Lateef et al 2010 [49]</p> <p>ACR = American College of Rheumatology; CR = complete respons; PR = partiële respons; NR= geen respons; SLEDAI = SLE disease activity index; BILAG = British isles lupus assessment group; RTX = rituximab; LN = lupus nephritis;</p>				

Klinisch onderzoek

Systematische reviews

Lan et al voerden een systematische review uit, gevolgd door een meta-analyse, naar klinische studies over behandeling van refractaire SLE met RTX.²⁸ Zij includeerden in hun review twee RCT's^{25,26,27} en 19 observatieve studies (zie tabel 1). Eén van de RCT's, de LUNAR-studie²⁵ en een aantal van de observatieve studies hebben betrekking op LN-patiënten. De LUNAR studie komt aan bod in paragraaf 3.b.2.

De selectie van de studies in de meta-analyse van Lan et al.²⁸ is gebaseerd op een PubMed literatuur search uitgevoerd op 31 december 2011. Criteria voor inclusie van studies in de review waren: 1) onderzoek naar RTX als inductietherapie bij SLE bij volwassen patiënten 2) onderzoek met gegevens over werkzaamheid en veiligheid 3) onderzoek bij patiënten met SLE op basis van ACR criteria (= American College of Rheumatology). Alle LN patiënten waren geclassificeerd conform de classificatie van de International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.^{6,72} Op basis van de heterogeniteit tussen de twee RCT's en de observatieve studies zijn de RCT's uitgesloten van de meta-analyse. Belangrijke conclusies van de meta-analyse:

- RTX is effectief bij patiënten met ernstige en refractaire SLE/LN. De effectiviteit heeft betrekking op de afname in SLEDAI, BILAG, urine-albuminespiegels en afname in benodigde doses prednisolon;
- 65,9 % van de patiënten ondervond een partiële of complete remissie met RTX;
- Er was geen significant verschil op het effect van RTX bij verschillende doseringen. Zowel 375 mg/m² per week gedurende 4 weken als 2 infusies van 1000 mg op dag 1 en dag 14 zijn werkzaam gebleken;
- Patiënten met LN klasse IV waren het meest gevoelig voor RTX;
- In de studies met monitoring van corticosteroiden (n=214) was bij 137 patiënten een corticosteroidsparend effect waarneembaar (gemiddeld 12,2 mg/jaar)

Vanwege de uitsluiting van de RCT's geven Lan et al. aan dat hun meta-analyse beperkingen heeft. Ook zijn de patiëntenpopulaties in de observatieve studies klein en is er klinische heterogeniteit (o.a. in studie-opzet, follow-up termijn, doseringen RTX, uitkomstmaten, SLE/LN classificatie, comedatie).²⁸

Ook Ramos-Casals et al. hebben een systematische review opgesteld over onderzoeken naar de effectiviteit van RTX. Zij concluderen op basis van gegevens over 188 patiënten afkomstig uit verschillende bronnen, dat 91% (n=177) van de patiënten een klinische respons vertoonde.³⁰

Tot slot is er een systematische review uitgevoerd door Murray en Perry.²⁹ Zij concluderen in hun systematische review dat RTX een statistisch significante verlaging van de SLEDAI- (gemiddeld 59%) en de BILAG-score (gemiddeld 61%) bewerkstelligt. Deze conclusie is gebaseerd op een analyse van de resultaten van 456 patiënten in 27 ongecontroleerde studies.

Gerandomiseerde klinische studie (EXPLORER)

In tegenstelling tot de vele open-label studies zijn de resultaten van de EXPLORER-studie, de enige dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT bij SLE, minder positief.^{26,27} Er was na 52 weken geen significant verschil aantoonbaar tussen de interventie en placebo groep op de primaire eindpunten (belangrijke klinische respons, partiële klinische respons en geen klinische respons). Alleen in de vooraf gedefinieerde subgroep analyse (Afrikaans Amerikaanse/'Hispanic' patiënten) was een verschil in effectiviteit aantoonbaar (33,8% versus 15,7%). Wel had RTX een significant effect op enkele biologische/immunologische parameters die bij het ziekteproces zijn betrokken.

In de literatuur zijn mogelijke verklaringen gegeven waarom deze klinische studie de primaire eindpunten niet heeft gehaald. Lateef en Petri geven aan dat de patiëntenpopulatie in deze klinische studie een relatief mildere vorm van SLE had vergeleken met de patiënten in de open-label studies.⁵⁰ Exclusiecriteria in de klinische studie was 'ernstige SLE' met betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel, andere organen of andere condities, gepaard met significant gebruik van corticosteroiden.²⁷ Ook was het gebruik van CYC \leq 3 maanden voor de start niet toegestaan. Andere onderzoekers geven aan dat de basisbehandeling met therapeutische doses immunosuppressiva en hoge doses corticosteroiden het effect van RTX heeft kunnen vertroebelen.^{29,50-52} Een andere verklaring is de herbehandeling na 6 maanden ongeacht de status van de patiënt.²⁷ Er is bewijs dat bij patiënten met SLE die goed reageren op een behandeling met RTX de naïeve regulerende B-cellen zich sneller herstellen dan de pathogene B-cellen. Door standaard al na 6 maanden te herbehandelen zonder onderscheid te maken tussen patiënten die wel of niet goed reageren, kan dit potentieel positieve effect teniet gedaan worden.^{29,51,52} Ten slotte wordt de duur van de studie (52 weken) als oorzaak genoemd, die mogelijk te kort is om een positief effect van RTX aan te tonen in een chronische ziekte als SLE.⁵⁰⁻⁵²

AIR register Frankrijk

In Frankrijk bestaat sinds 2008 voorwaardelijke vergoeding van de niet-geregistreerde toepassing van RTX bij refractaire SLE. Voor de monitoring van de patiënten is het AIR register opgericht (Autoimmunity and Rituximab Register). Dit bevat de klinische en biologische gegevens over RTX behandeling van verschillende auto-immuun ziekten, o.a. SLE. De data zijn afkomstig uit 82 Franse ziekenhuizen en gespecialiseerde centra. De publicatie van Terrier et al. bespreekt de resultaten van 136 SLE patiënten uit dit register.³¹ Van de patiënten waren er 87 (64%) refractair voor AZA, MMF en/of CYC (64%) en 69 (51%) voor MMF en/of CYC. De SLE was refractair voor HCQ in 62 van de 72 patiënten (86%) met een cutane vorm van SLE, refractair voor HCQ in 52 van de 58 patiënten (90%) en tegen MTX in 29 van de 58 patiënten (50%) met articulaire symptomen. De gemiddelde SLEDAI vertoonde 6 ± 3 maanden na de laatste RTX infusie een significante afname van $10,8 \pm 8,8$ tot $3,4 \pm 5,2$ ($p < 0,0001$). Patiënten die RTX in monotherapie kregen hadden een enigszins hogere respons dan patiënten die RTX+immunosuppressiva comediatie kregen (84% versus 70%; $p=0,08$). De soort comediatie die patiënten ontvingen staat in onderstaande tabel.

Tabel 1a Comediatie patiënten met RTX (n=136)

Geneesmiddel	n / (%)
Prednison	125 (92)
Hydroxychloroquine (HCO)	72 (53)
Anders dan HCO	71 (52)
Mycofenolaat mofetil	31 (23)
Azathioprine	14 (10)

Methotrexaat	13 (10)
Cyclofosfamide	10 (7)
Leflunomide	2 (1)
Cyclosporine	1 (1)

BIOGEAS project Spanje (register auto-immuunziekten)

Ramos-Casals et al. 2010³² evalueerden patiënten, behandeld met RTX voor hun auto-immuunziekten, op basis van gegevens vastgelegd in een database in Spanje. Op basis van deze observationele gegevens concluderen ze dat RTX werkzaam is bij ernstige, refractaire auto-immuunziekten. De resultaten zijn het meest gunstig bij o.a. SLE en syndroom van Sjögren.

Herbehandeling met rituximab

In een drietal kleine open-label studies is de effectiviteit van herbehandeling met RTX in patiënten met een terugval ('relapse') onderzocht.^{49,54,55} Het gaat hier om patiënten die goed reageerden op de eerste kuur. Herbehandeling met RTX in deze patiënten bleek succesvol. Ng et al⁵⁴ rapporteren zelfs positieve resultaten bij een 3^e kuur. In de studie van Terrier et al. op basis van gegevens uit het AIR-register, wordt de effectiviteit van herbehandeling bevestigd.³¹

Veiligheid rituximab bij SLE

De bijwerkingen die gemeld zijn in de studies naar de effectiviteit en veiligheid van RTX bij SLE zijn bekend van het gebruik in andere geregistreerde indicatiegebieden. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn infusie gerelateerde reacties en infecties. De infusie gerelateerde reacties treden vaak op bij de eerste infusie en zijn meestal mild van aard (bijv. koorts, rillingen en beven). Andere, minder vaak, voorkomende (ernstige) bijwerkingen zijn: serumziekte-achtige reactie en hematologische afwijkingen (neutropenie, trombocytopenie en leukopenie).^{29,31,34-36,48,49,53-68} Op basis van de ongecontroleerde open label studies is het niet mogelijk om vast te stellen of alle bijwerkingen tijdens de behandeling met RTX ook door dit geneesmiddel zijn veroorzaakt want er werd ook andere medicatie gebruikt. De enige placebo-gecontroleerde studie is de eerder besproken EXPLORER studie.²⁷ Het totaal aantal bijwerkingen en totaal aantal ernstige bijwerkingen in deze studie verschilden niet statistisch significant tussen de RTX en placebo groep. Serumziekte (2,4% vs 0%), neutropenie (3,6% vs 0%) en infecties met het Herpes virus werden (15,4% vs 8%) wel vaker gezien in de RTX groep dan in de placebo groep. Het aantal infusie-gerelateerde reacties lag iets hoger in de RTX groep (43,8% vs 38,6%), maar dit verschil was niet statistisch significant. Het aantal infecties lag in de placebo groep hoger dan in de RTX groep (17% vs 9,5%), dit was echter geen significant verschil.

Conclusie werkzaamheid rituximab bij refractaire SLE

Op basis van systematische reviews, een meta-analyse van een groot aantal open-label studies en praktijkgegevens uit twee patiëntenregisters (gegevens van ca. 1000 patiënten), is er een ruime hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van RTX bij behandeling van refractaire SLE in volwassen patiënten.

De enige gerandomiseerde placebo-gecontroleerde klinische studie over RTX bij SLE (EXPLORER-studie) bij 257 patiënten was niet in staat de primaire en secundaire eindpunten te halen. Een exclusiecriteria in deze RCT was 'ernstige SLE' en gebruik van CYC korter dan drie maanden voorafgaand aan de studie. De geïnccludeerde patiënten voldeden daardoor niet aan de omschrijving van de onder de beroepsgroep gebruikelijke definitie van 'refractaire SLE'.

Een grote observationele studie die gebruik maakt van data van 136 patiënten verzameld uit de dagelijkse praktijk (AIR database) laat een significant effect van RTX bij refractaire SLE zien met effectiviteit > 70%.³¹

3.a.3. Conclusie duiding pakket voor rituximab bij refractaire SLE

Is er enig ander geneesmiddel in Nederland geregistreerd voor refractaire SLE?

Cyclofosfamide (CYC), ook een op B-cellen gericht geneesmiddel, is geregistreerd voor SLE. In de praktijk wordt het effectief toegepast als inductie-behandeling voor ernstige actieve SLE in doseringen van 500-1000 mg/m² lichaamsoppervlak per maand (i.v.). Wanneer patiënten refractair zijn voor CYC zijn de opties zeer beperkt.

Belimumab is geregistreerd als toegevoegde therapie bij volwassen patiënten met actieve, auto-antilichaampositieve SLE met een hoge mate van ziekteactiviteit (bijvoorbeeld positief anti-dsDNA en laag complement), ondanks een standaardbehandeling. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft in 2012 geoordeeld dat bij de behandeling van actieve, autoantilichaampositieve SLE met

een hoge mate van ziekteactiviteit toevoeging van belimumab aan de 'gebruikelijke behandeling naar keuze' een gelijke waarde heeft als de 'gebruikelijke behandeling naar keuze' (antimalaria middelen, corticosteroiden, NSAIDs en/of immunosuppressieve middelen).⁶⁹ Er zijn geen gegevens over het percentage responders op belimumab zoals gemeten door de SLEDAI index, de 'British Isles Lupus Assessment Group' (BILAG) en 'physician global assessment' (PGA). Belimumab is niet onderzocht in combinatie met een andere op B-cellen gerichte therapie (bv. RTX) of met i.v. CYC.

Eindconclusie

Er is een ruime hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij ernstige actieve, refractaire SLE, zoals gedefinieerd door de Werkgroep Systeemziekten. Deze resultaten worden niet bevestigd in de enige beschikbare RCT, die wel een hogere bewijskracht heeft, maar waarbij de geïncludeerde patiënten geen 'refractaire SLE' hebben, de uitingsvorm waar deze beoordeling betrekking op heeft. De exacte prevalentie van refractaire SLE is onbekend. Op basis van extrapolatie van patiëntgegevens uit een Europese database zijn er in Nederland tussen 34 en 87 SLE patiënten per jaar die behandeld moeten worden met rituximab omdat ze niet meer reageren op de standaardbehandeling, volgens de behandelrichtlijn van de Landelijke Werkgroep SLE. Dat is minder dan 1:150.000 inwoners (ofwel ongeveer 112 personen) bij een bevolkingsomvang van 16,8 miljoen. De WAR stelt vast dat de toepassing van rituximab bij refractaire SLE onderdeel is van verzekerde geneeskundige zorg onder voorwaarde van registratie van de behandelde patiënten. De verantwoordelijke beroepsgroep zou zich hiertoe schriftelijk moeten verbinden. CVZ verwacht een rapportage uit dit register uiterlijk 1 september 2015.

3.b. Lupus Nefritis (LN)

3.b.1. Achtergrondinformatie en behandeling LN

Ontstaanswijze. Wanneer bij systemische lupus erythematosus (SLE) ook de nieren betrokken zijn spreekt men van lupus nefritis (LN).

Pathologie en symptomen. Hoewel de klinische presentatie en het ziekteverloop sterk kunnen verschillen, is de kans op het ontwikkelen van terminale nierinsufficiëntie ('end stage renal disease') sterk verhoogd. LN is hiermee een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij SLE-patiënten.^{70,71} De indeling van LN vindt plaats op grond van histopathologie, volgens het classificatieschema van de WHO (World Health Organization), in 2003 herzien door de ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society).^{6,72} Op basis van de ernst van de ziekte is een indeling in klassen I t/m VI gemaakt. De klassen III en IV zijn progressief en leiden onbehandeld in de meeste gevallen tot terminale nierinsufficiëntie. Adequate behandeling van deze vormen is daarom belangrijk. Klasse V staat voor membraneuze LN, een vorm waarbij tegelijkertijd een klasse III of IV LN kan bestaan.

Prevalentie/incidentie. Bij 50 - 75% van de patiënten die aan de diagnostische criteria voor SLE voldoen zijn ook de nieren betrokken bij het ziekteproces.⁶⁻⁹

De incidentie van LN voor een aantal onderzochte Europese landen varieert van 0,5 tot 3,2/100.000 gevallen per jaar.²¹ Bij vrouwen is de incidentie hoger. Gebaseerd op CBS cijfers (2012) krijgen in Nederland per jaar 83 - 537 volwassenen de diagnose LN (nieuwe patiënten).² Van de patiënten bij wie LN is vastgesteld valt 38 - 85% in de categorie III, IV of V.⁷ De prevalentie van LN is voor Nederland niet bekend omdat landelijke registratie ontbreekt. In 2001 was deze in N.W. Engeland 4,4 per 100.000 (7,1 in vrouwen, 1,4 in mannen). Bij vrouwen uit etnische subgroepen was de prevalentie veel hoger: 110,3 bij Chinese, 99,2 bij Afro-Caribische en 21,4 bij Indo-Aziatische vrouwen.⁷³ Een gemiddelde prevalentie van 4,4/100.000 inwoners zou voor Nederland neerkomen op ~ 740 patiënten met LN in totaal.

Behandeling. Corticosteroiden en additioneel te gebruiken immunosuppressiva vormen de huidige standaard behandeling van LN.^{7,49,62} De EULAR richtlijnen bevelen cyclofosfamide (CYC) en corticosteroiden als eerste keus aan en vermelden dat de effectiviteit alleen voor de lange termijn is aangetoond.²² Andere gebruikte geneesmiddelen zijn hydroxychloroquine (HCQ), azathioprine (AZA), mycofenolaat mofetil (MMF) en methotrexaat (MTX).

Refractaire LN. Refractaire LN wordt gedefinieerd als aanwezigheid van ziekteactiviteit waarvoor een absolute behandelindicatie bestaat, doch waarbij sprake is van:

1. therapiefalen op de immunosuppressiva MMF en i.v. CYC. Bij falen van één van de twee middelen wordt in eerste instantie het alternatieve middel toegepast. Indien het alternatief gecontraïndiceerd is, wordt de behandeling eveneens refractair genoemd. Therapiefalen wordt gedefinieerd indien 12 weken na start van de inductiebehandeling het serum creatinine twee keer hoger is dan het creatinine bij de start van de behandeling;
2. intolerantie voor de immunosuppressiva i.v. CYC en MMF;

3. een cumulatieve CYC-dosis hoger dan bij de individuele patiënt als veilig wordt beschouwd, wat afhangt van het geslacht, geslachtsrijpe leeftijd en potentiële kinderwens;
4. een tweede recidief LN nefritis binnen twee jaar. Behandeling van het eerste recidief gebeurt met alternatieve re-inductie therapie (of i.v. CYC of MMF). Een recidief wordt gedefinieerd als:
 - verdubbeling van het laagst gemeten serumcreatinine en/of
 - ontstaan van een nefrotisch syndroom (proteïnurie >3,5 g/24 h en serum albumine <30 g/l) bij een proteïnurie die voordien bij herhaling <2 g/24 h was of
 - proteïnurie >1,5 g/dag bij proteïnurie die voordien bij herhaling <0,5 g/24 h was;
5. relatieve contra-indicaties voor hoge doses prednison
 - osteoporose op BMD (Bone Mass Density)
 - avasculaire osteonecrose
 - adipositas met BMI >35
 - eerdere psychose op corticosteroiden

Prevalentie en behandeling refractaire LN. Op basis van een analyse door de Nederlandse SLE-werkgroep blijkt dat 14% van de patiënten refractair is volgens de hiervoor genoemde criteria.²¹ Uitgaande van ~ 740 LN patiënten bedraagt het aantal refractaire patiënten ongeveer 103.² Deze prevalentie is lager dan 1 op 150.000 inwoners. De behandelopties voor deze groep patiënten zijn beperkt, naar analogie van refractaire SLE. De SLE-werkgroep heeft in 2012 aanbevelingen opgesteld voor behandeling van proliferatieve LN.⁷ Hierin neemt rituximab een plaats in. Ook de ACR (American College of Rheumatology) heeft in 2012 herziene richtlijnen gepubliceerd waarin rituximab als behandeloptie wordt genoemd voor refractaire LN.⁷⁵

De Landelijke werkgroep SLE adviseert de toepassing van rituximab bij LN patiënten die refractair zijn ondanks voldoende lange en adequaat gedoseerde remissie-inductie therapie.⁷ Dit is aan de orde bij:

- Therapiefalen van CYC en MMF;
- Intolerantie voor standaard immunosuppressie bedoeld voor remissie-inductie;
- Persisteerende ziekteactiviteit ondanks optimale standaardonderhoudstherapie;
- Bij individuele contra-indicaties voor CYC in hoge dosering en/of hoge doses prednison (osteoporose, osteonecrose), BMI > 35, en vrees voor infertiliteit wegens kinderwens.

Herbehandeling met rituximab bij refractaire LN kan worden overwogen mits:

- Aanvankelijk een goede respons is aangetoond op de eerste cyclus met rituximab;
- Voldoende immunomodulerende middelen, zoals HCQ en/of AZA en/of MTX ter profylaxe gebruikt worden als onderhoudsbehandeling.

3.b.2. Evidentie van rituximab bij refractaire LN

Is de werkzaamheid van rituximab bij refractaire LN wetenschappelijk onderbouwd?

Op 14-01-2013 werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane. Daarbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

(lupus nephritis OR LN[tiab]) AND rituximab OR RTX) AND (patient[tiab] OR patients[tiab])

De resultaten zijn weergegeven in **tabel 2**. De geselecteerde studies hebben betrekking op de werkzaamheid/effectiviteit van rituximab in volwassen LN patiënten. Casusbeschrijvingen en niet-gepubliceerde studies zijn niet meegenomen. De studies waar de focus ligt op SLE in het algemeen, maar die ook LN patiënten bevatten, staan weergegeven in **tabel 1**.

Er werd één RCT gevonden en een meta-analyse van observationele cohorts uit verschillende behandelcentra. Daarnaast werden er drie systematische reviews gevonden over niet gecontroleerde, niet gerandomiseerde klinische studies. Deze kleine studies zijn, op één na, ongecontroleerd en niet gerandomiseerd. Door hun opzet hebben al deze studies een bewijskracht van lager niveau (niveau B of C).

Tabel 2 Studies naar werkzaamheid/effectiviteit rituximab bij refractaire LN

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
Rovin et al 2012 [25]	- RCT placebo gecontroleerd fase III studie (LUNAR) (A2) - Follow-up: 12 mnd	144 Proliferatieve LN (Klasse III of IV) Patiënten zijn niet refractair	1,0 g RTX dag 1, 15, 168, 182 (n=72) of placebo (n=72) Alle patiënten krijgen ook	Geen klinische verbetering t.o.v. placebo op primair eindpunt (respons nierfunctie week 52) Grotere afname anti-dsDNA en C3/C4 spiegel

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
			corticosteroiden en MMF	
Diaz-Lagares et al 2012 [76]	<ul style="list-style-type: none"> - Meta-analyse van observationele cohorts (C) - Follow-up: 12 mnd 	<p>164</p> <p>Onduidelijk of alle patiënten refractair zijn</p>	RTX + corticosteroiden (n=164) + CYC/MMF (n=124)	<p>Na 6 mnd:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 27% CR; 40% PR; 33% NR <p>Na 12 mnd:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30% CR; 37% PR - Significante verbetering bloedwaarden - Patiënten met LN klasse III betere respons dan patiënten met klasse IV en V
Ramos-Casals et al 2009 [30]	<ul style="list-style-type: none"> - Systematische review observationele/case studies RTX bij SLE+LN (C) 	<p>103</p> <p>Refractair op 1e lijns therapie</p>	RTX in combinatie met immunosuppressiva	<ul style="list-style-type: none"> - Bij 91% van patiënten significante verbetering van minimaal één LN manifestatie
Ramos-Casals et al 2011 [77]	<ul style="list-style-type: none"> - Systematische review 7 observationele studies* (C) 	<p>106</p> <p>50% patiënten refractair</p>	RTX in combinatie met immunosuppressiva	<p>CR/PR in 69% van de patiënten</p> <ul style="list-style-type: none"> - LN klasse III: respons 80% - LN klasse IV: respons 67% - LN klasse V: respons 57% - LN mixed type: respons 78%
Weidenbusch et al 2013 [78]	<ul style="list-style-type: none"> - Systematische review 26 gepubliceerde onderzoeken (C) - Follow-up: gemidd. 60 wkn 	<p>300</p> <p>Refractaire LN</p>		<ul style="list-style-type: none"> - LN klasse III: CR/PR 87%; CR 60% - LN klasse IV: CR/PR 76%; CR 45% - LN klasse V: CR/PR 67%; CR 40% - Mixed LN: CR/PR 76%; CR 24%
Terrier et al 2010 [31]	<ul style="list-style-type: none"> - Observationele multicentre studie (AIR database) (C) - Follow-up: gemidd. 6 ± 3 mnd 	<p>42</p> <p>Klasse II-V</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RTX monotherapie - RTX + immunosuppressiva 	<p>Resultaten na ≥ 3 mnd (n=31)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Renale respons: CR = 45%; PR = 29%; CR/PR= 74%; NR=26% - SLEDAI -14,9± 10,1 (CR-groep) (p=0,00001) - SLEDAI -9,4± 7,8 (PR-groep) (p=0,004) - SLEDAI 0,25± 4,2 (NR-groep) (p=0,88) - Geen verschil tussen RTX monotherapie en RTX-plus
<p>*: De volgende studies zijn geïncludeerd: Sfrikakis et al. 2005 [79]; Vigna-Perez et al. 2006 [37]; Gunnarsson et al. 2007 [38]; Boletis et al. 2009 [80]; Li et al. 2009 [84]; Melander et al. 2009 [41]; Pepper et al. 2009 [42]</p>				
<p>PR = partiële respons; NR = geen respons; CR = complete respons; SLEDAI = SLE disease activity index; BILAG = British isles lupus assessment group; RTX = rituximab; LN = lupus nephritis</p>				

Klinisch onderzoek

Gerandomiseerde klinische studie (LUNAR)

De LUNAR-studie (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab) is een dubbelblinde, placebogecontroleerde multi-center RCT, uitgevoerd bij LN patiënten, die niet specifiek refractair waren.⁸¹ Na 52 weken was de respons in de RTX groep hoger dan in de placebo groep; dit verschil was niet statistisch significant. De resultaten van deze klinische studie conflicteren met de resultaten in de meeste van bovengenoemde open-label studies. In de literatuur zijn verklaringen gegeven waarom deze klinische studie de primaire (en secundaire) eindpunten niet heeft gehaald.^{51,52,82,83} Deze punten van kritiek op het design van de LUNAR studie gelden ook voor de eerder besproken EXPLORER studie.²⁷ Een van de mogelijke redenen is dat de LUNAR-studie niet specifiek op refractaire patiënten is gericht, die meestal een ernstiger vorm van LN hebben.⁸³

Meta-analyse

Op basis van een meta-analyse concluderen Diaz-Lagares et al. dat rituximab een optie kan zijn voor de behandeling van refractaire LN.⁷⁶ Deze meta-analyse is gebaseerd op de geaggregeerde gegevens van observationele cohorts van patiënten uit een aantal Europese behandelcentra, in totaal 164 patiënten.⁷⁶

Systematische reviews op basis van observationele studies

Er zijn drie systematische reviews beschikbaar over de effecten van RTX bij LN.^{30,77,78} Op basis van hun systematische reviews stellen Ramos-Casals et al. vast dat een slechte respons op rituximab bij LN geassocieerd is met jonge leeftijd, het zwarte ras en gebrek aan CD19(+) cell depletie.³⁰ De laagste percentages CR (complete respons) werden gevonden bij patiënten met type V LN, vooral bij het type met proliferatieve lesies. Ramos-Casals et al. concluderen verder in hun reviews dat de resultaten van hun geïncludeerde studies het off-label gebruik van RTX bij ernstig refractaire LN patiënten ondersteunt, maar dat definitief aanvullend bewijs nodig is.³⁰ Weidenbusch et al. analyseerden 26 onderzoekspublicaties met gegevens over 300 patiënten en concluderen dat RTX effectief is voor inductie van remissie bij refractaire LN. Ook volgens deze onderzoekers is een aanvullende, goed opgezette RCT nodig om dit definitief te bewijzen.⁷⁸

De meta-analyse en de systematische reviews over rituximab bij LN zijn gebaseerd op een selectie uit de vele kleine, ongecontroleerde, open-label studies die zijn uitgevoerd met RTX bij LN. De studies verschillen met betrekking tot de duur, de patiëntengroep, RTX doseringen en andere medicatie. Het overgrote deel van de patiënten heeft type III of IV LN volgens de WHO of ISN/RPS criteria.^{6,72} Het grootste gedeelte van alle patiënten is refractair voor een eerstelijnsbehandeling, meestal bestaand uit CYC en corticosteroiden. Het meest gebruikelijk als RTX-dosering is de non-Hodgkin lymfoom dosering (375 mg/m² per week gedurende 4 weken) of die voor reumatoïde artritis (twee infusies van 1,0 g met 14 dagen ertussen). De belangrijkste klinische effectmaat in de studies is 'respons', onderverdeeld in 'complete respons' (CR) en 'partiële respons' (PR), meestal aan de hand van het effect van RTX op renale parameters. Het percentage patiënten in de studies dat een (complete of partiële) respons laat zien varieert van 30% t/m 100%.

AIR database Frankrijk

De eerder in paragraaf 4.a. besproken publicatie van Terrier et al³¹ bevat een subanalyse van 42 patiënten met LN, die refractair zijn voor MMF en CYC in, respectievelijk, 67% (28/42) en 62% (26/42) van de gevallen. Tien patiënten (24%) hebben voorafgaand aan de RTX behandeling geen MMF of CYC gehad. Aangezien het een observationeel onderzoek in de dagelijkse praktijk betreft is er een grote diversiteit aan comedicatie. Voor 31 LN patiënten zijn follow-up data van ≥ 3 maanden beschikbaar. Het blijkt dat RTX in 74% (23/31) van de patiënten met LN een renale respons geeft. Een complete en partiële respons was zichtbaar in respectievelijk 45% en 29%. Deze resultaten komen overeen met resultaten verkregen in de besproken open-label studies.

Conclusie werkzaamheid rituximab bij refractaire LN

Op basis van een meta-analyse en drie systematische reviews met open label studies (bewijskracht niveau C) luidt de conclusie dat er een ruime hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit is voor de werkzaamheid van rituximab bij refractaire lupus nefritis (LN). Behandeling van LN met rituximab is beschreven in de EULAR richtlijnen voor LN en de recent aangepaste ACR 'Guidelines for LN'.^{22,75} De plaats van rituximab in de EULAR richtlijnen is als volgt gedefinieerd: "rituximab wordt aanbevolen als therapie voor geselecteerde patiënten met LN refractair voor standaardbehandeling met CYC en/of voor MMF".²² De ACR Guidelines vermelden: "...in some cases rituximab can be used in patients whose nephritis fails to improve or worsens after 6 months of one induction therapy, or after the patient has failed both CYC and MMF treatments".⁷⁵

3.b.3. Conclusie duiding pakket rituximab bij refractaire LN

Is er enig ander geneesmiddel in Nederland geregistreerd voor refractaire LN?

Cyclofosfamide (CYC) is geregistreerd voor SLE en is over een lange periode effectief gebleken als behandeling voor ernstige actieve LN. Als LN patiënten niet (meer) reageren op CYC zijn er geen andere geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar.

Eindconclusie

Er is een ruime hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij ernstige actieve, refractaire LN. Op basis van een analyse door de Nederlandse SLE-werkgroep blijkt dat 14% van de patiënten refractair is, volgens de door de werkgroep gehanteerde criteria.²¹ Uitgaande van ~740 LN patiënten bedraagt het aantal refractaire patiënten dan ongeveer 103. Dat is minder dan 1:150.000 inwoners (ofwel ongeveer 112 personen) bij een bevolkingsomvang van 16,8 miljoen.² De WAR stelt vast dat de toepassing van rituximab bij refractaire LN onderdeel is van verzekerde geneeskundige zorg onder voorwaarde van registratie van de behandelde patiënten. De verantwoordelijke beroepsgroep zou zich hiertoe schriftelijk moeten verbinden. CVZ verwacht een rapportage uit dit register uiterlijk 1 september 2015.

3.c. Syndroom van Sjögren

3.c.1. Achtergrondinformatie en behandeling Syndroom van Sjögren

Ontstaanswijze.⁸⁵⁻⁹² Het syndroom van Sjögren, of Sicca-syndroom (SS), is een chronische inflammatoire, lymfoproliferatieve autoimmuunziekte die vooral de exocriene klieren aantast (excrinopathie). De etiologie en pathogenese van SS zijn nog niet volledig bekend; er zijn meerdere processen bij betrokken. Recentelijk zijn de B-cellen belangrijk gebleken in het ziekteproces.⁸⁸⁻⁹² Deze cellen produceren auto-antistoffen en acteren onder invloed van verscheidene cytokines als antigeen presenterende cellen. Ze kunnen klierweefsel infiltreren. De meeste bekende auto-antistoffen in sera van SS-patiënten zijn de antinucleaire antistoffen SS-A/Ro en SS-B/La en reumafactoren.

Pathologie en symptomen. De meeste patiënten met SS hebben symptomen gerelateerd aan een verminderde functie van de exocriene klieren, in het bijzonder de traan- en speekselklieren. Ook de klieren in slijmvliezen van andere organen kunnen aangetast worden zoals in neus, bronchiën, vagina, huid of darmen. De meest kenmerkende algemene symptomen van SS zijn keratoconjunctivitis sicca (droge ogen) en xerostomie (droge mond). Verder een scala aan systemische extraglandulaire manifestaties zoals moeheid, artritis, vasculitis en glomerulonefritis. Er wordt onderscheid gemaakt tussen primair en secundair Sjögren's syndroom. Als SS de enige voorkomende autoimmuunziekte is, wordt de ziekte aangeduid met primair. Met secundair wordt bedoeld dat SS in combinatie met een andere gegeneraliseerde autoimmuunziekte voorkomt. Dit betekent overigens niet dat SS dan het gevolg is van die andere ziekte. De meest gelijktijdig voorkomende aandoening is reumatoïde artritis, maar ook SLE of scleroderma komen voor. Het stellen van de diagnose SS vindt vooral plaats op basis van de recent herziene Amerikaans-Europese criteria.⁹³ Deze bestaan uit zes onderdelen: oogklachten, mondklachten, oogklierfunctie, histopathologie, speekselklierfunctie, auto-antistoffen. De diagnose primair of secundair SS hangt af van de onderdelen waaraan wordt voldaan.⁹³

Prevalentie/incidentie. Er is geen registratie van SS-patiënten in Nederland, dus exacte cijfers over incidentie/prevalentie ontbreken. Recentelijk is er een review verschenen met prevalentiecijfers over het SS uit verschillende landen waaruit een variatie blijkt tussen 0,092% tot 3,59%.⁹⁸ De gemiddelde prevalentie van SS voor de algemene volwassen populatie in Europa ligt tussen 0,5 – 1,0 %. Hiermee is SS, op reumatoïde artritis na, de meest voorkomende reumatologische aandoening. In Nederland zijn dat 84.000 – 168.000 patiënten. De ziekte komt vaker bij vrouwen voor dan bij mannen, in de verhouding van 9:1 en openbaart zich in het algemeen tussen het 20^e en 60^e levensjaar, met een piek rond de menopauze.⁸⁵⁻⁸⁷ Het aantal refractaire patiënten, volgens de hierna genoemde criteria, is niet bekend.

Natuurlijk beloop. SS heeft een grote impact op de kwaliteit van leven, arbeidsparticipatie en veroorzaakt invaliditeit, met significant lagere kwaliteit van leven ten opzichte van de algemene populatie.⁹⁴ De mortaliteit in de totale populatie SS patiënten is slechts licht verhoogd.⁹⁵ De kans op non-Hodgkin lymfoom bij SS-patiënten is aanzienlijk verhoogd. Ongeveer 5% van de patiënten ontwikkelt deze ernstige comorbiditeit.

Behandeling. Door de variatie in klachten en symptomen bij SS kan de behandeling per patiënt verschillen.^{85-87,96} Wanneer alleen traan- en speekselklieren aangedaan zijn, is lokale behandeling mogelijk met kunsttranen en/of kunstspeeksel. Voor systemische behandeling van ernstige gevallen is oraal pilocarpine geregistreerd met effect op de exocriene klieren.⁹⁹ Wanneer SS zich ook systemisch manifesteert in andere organen is aanvullende therapie nodig om progressie met ernstige gevolgen te voorkomen. De behandeling is meestal gebaseerd op persoonlijke ervaring van de arts, expert opinies of kleine gerapporteerde studies. In de praktijk past men verder toe: HCQ, corticosteroiden en immunosuppressiva zoals AZA, MTX en in zeer ernstige gevallen CYC.

Refractair Syndroom van Sjögren. Van de refractaire vorm is sprake bij patiënten met het syndroom van Sjögren (SS) met:

1. een glandulaire manifestatie leidend tot een onacceptabele zwelling van de parotis die gepaard gaat met ernstig functieverlies van deze klier; en
2. extraglandulaire manifestaties die onvoldoende of niet reageren op standaard immuunsuppressieve therapie in combinatie met corticosteroïden; of
3. extraglandulaire manifestaties die therapie noodzakelijk maken en waarbij er contraïndicaties zijn voor de standaard immuunsuppressieve therapie.

Prevalentie en behandeling refractair SS. Er zijn geen cijfers over het aantal patiënten in Nederland met de systemische vorm van SS die niet met standaard immuunsuppressieve therapie behandeld kunnen worden. Er zijn onderzoeken verricht met diverse 'biologicals', namelijk de IL-1 receptorantagonist anakinra, de TNF- α blokkers etanercept en infliximab en rituximab.¹⁰⁰

3.c.2.Evidentie van rituximab bij refractair primair Syndroom van Sjögren

Is de werkzaamheid van rituximab bij refractair pSS wetenschappelijk onderbouwd?

Op 14-01-2013 werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane. Daarbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

Sjögren* AND (patient[tiab] OR patients[tiab]) AND (rituximab OR RTX). De resultaten staan in **tabel 3**. Casusbeschrijvingen en niet-gepubliceerde studies zijn niet meegenomen.

Er zijn twee RCT'S uitgevoerd bij patiënten met ppSS. Er werden zeven publicaties over kleine retrospectieve/prospectieve klinische onderzoeken gevonden en drie publicaties over observationele studies op basis van patiëntgegevens uit het AIR-register in Frankrijk.¹⁰¹⁻¹⁰³ Door hun opzet hebben deze studies een bewijskracht van lager niveau (niveau B of C).

Tabel 3 Studies naar werkzaamheid/effectiviteit rituximab bij pSS

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerk n	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
Dass et al 2008 [104]	<ul style="list-style-type: none"> - RCT dubbelblind placebo gecontroleerd (A2) - Follow-up: 12 mnd (6 mnd voor werkzaamheid) 	17 RTX=8 Placebo=9 Onduidelijk of patiënten refractair zijn	1,0 g dag 1 en 15 of placebo	Na 6 maanden: <ul style="list-style-type: none"> - 20% verbetering VAS (moeheid): 87,5% (n=7/8) in RTX groep and 55,6% (n=5/9) in placebo groep (NS) - Verbetering in VAS scores (vermoeidheid) en (algemene gezondheid), scores PROFAD en SF-36 (sociaal functioneren) in RTX groep ($p < 0,05$), niet in placebo-groep (NS) - Trend naar significant verschil in score SF-36 (mentale gezondheid) ($p=0,06$) - Geen significante verschillen in SF-36 component fysieke gezondheid - Geen significant verschil in kliermanifestaties
Meijer et al 2010 [105]	<ul style="list-style-type: none"> - RCT dubbelblind placebo gecontroleerd (A2) - Follow-up: 48 wkn 	30 RTX=20 Placebo=10 Niet ernstig refractair	1,0 g dag 1 en 15 of placebo	Na 5, 12, 24, 36 en/of 48 wkn: <ul style="list-style-type: none"> - Verbetering in gestimuleerde speekselstroom in RTX-groep ($p < 0,05$) maar niet in placebogroep. Statistisch significant verschil ($p=0,038$) - Verbetering in traanklierfunctie, MFI, SF-36, VAS score voor orale en

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten / kenmerken	Rituximab dosis / overige medicatie	Resultaten
				oculaire sicca symptomen in RTX groep ($p < 0,05$), niet in placebogroep - Afname van extraglandulaire manifestaties (tendomyalgie $p=0,029$; vasculitis $p=0,030$) of tendens naar significante afname (ziekte van Raynaud $p=0,057$; arthralgie $p=0,058$)
VAS = Visual Analogue Scale; SF-36 = Short Form 36; RTX = rituximab; MFI = Multidimensional Fatigue Inventory. FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; PROFAD = Profile of Fatigue and Discomfort; NS = niet statistisch significant.				

Klinisch onderzoek

Gerandomiseerde klinische studies

Er zijn twee kleine gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (bewijsniveau A2) gepubliceerd waarin de werkzaamheid van RTX bij primair Syndroom van Sjögren (pSS) werd vergeleken met placebo. Om bijwerkingen te beperken, werden in beide onderzoeken corticosteroïden gegeven voorafgaand aan infusie met RTX. Het onderzoek van Dass et al betreft 18 patiënten.¹⁰⁴ Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was een verbetering van vermoeidheidsklachten van tenminste 20% op een VAS van 100 mm na zes maanden. Deze mate van verbetering kwam significant vaker voor in de RTX dan in de placebogroep (87,5 vs. 55,6%). Belangrijke beperkingen van dit onderzoek zijn het kleine aantal patiënten, het ontbreken van de berekening van de steekproefgrootte en het gebruik van inadequate niet-parametrische statistische toetsen. In het tweede onderzoek werden 30 patiënten ingesloten en tot 48 weken gevolgd.¹⁰⁵ Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de toename van de gestimuleerde speekselstroom na 12 weken. In de RTXgroep nam deze significant toe na 12 weken ten opzichte van placebo (0,84 vs. 0,28 ml/min). Dit werd door de onderzoekers als klinisch relevant beschouwd.

Open-label studies

Vanaf 2004 zijn diverse open-label studies uitgevoerd naar de effectiviteit van RTX bij pSS met systemische effecten.¹⁰⁶⁻¹¹³ Dit zijn kleine ongecontroleerde studies, met een maximaal aantal patiënten van 16, in totaal ruim 80 patiënten. Er is een verscheidenheid aan uitkomstmaten gebruikt om de effectiviteit van de behandeling weer te geven. Veelal zijn de uitkomsten subjectief gemeten door beoordeling van de behandelend arts of verkregen door middel van VAS scores of vragenlijsten zoals de SF-36. De meest gebruikte dosering van RTX is die van non-Hodgkin lymfoom (375 mg/m² per week gedurende 4 weken). Het bezwaar bij deze studies is de heterogeniteit met betrekking tot de duur, de patiëntengroep, RTX dosering en comeditatie. Ook wordt in een aantal studies niet duidelijk wat de ernst van de ziekte is en of de patiënten refractair zijn voor immunosuppressiva in combinatie met corticosteroïden. De uitkomsten van de meeste open-label studies laten een positief effect zien met betrekking tot de VAS scores en QoL gemeten met SF-36 vragenlijsten.

AIR database Frankrijk

Er zijn drie publicaties op basis van analyses van behandelresultaten van ruim 100 patiënten uit de AIR-database. Het gaat om patiënten met pSS met systemische (neurologische) klachten, die hiervoor met RTX zijn behandeld.¹⁰¹⁻¹⁰³ Uit de analyses blijkt RTX vooral effect te hebben op neurologische verschijnselen bij patiënten met vasculitis of cryoglobulinemie. Op progressieve multiple sclerose-achtige verschijnselen bleek RTX geen effect te hebben.¹⁰¹ Uit de analyse van Gottenberg et al.¹⁰³ van 78 patiënten, de meeste met systemische symptomen van pSS, bleek dat bij 60% van hen verbetering optrad, gemeten met de ESSDAI (European Sjögren's Syndrome disease activity index). Deze ziekte activiteit index voor pSS is recentelijk ontworpen door de EULAR (European League Against Rheumatism) en zal in de toekomst wellicht vaker gebruikt kunnen worden, om een meer gestandaardiseerde evaluatie van therapieën gericht op pSS te kunnen uitvoeren.¹¹⁴

Conclusie werkzaamheid rituximab bij refractair pSS

De werkzaamheid bij de behandeling van het primair syndroom van Sjögren kan onvoldoende worden onderbouwd met de thans beschikbare onderzoeksgegevens. Er zijn twee kleine gerandomiseerde,

placebogecontroleerde studies van korte duur die werkzaamheid van RTX laten zien ten opzichte van placebo. De geïncludeerde patiënten zijn echter niet refractair of het is onduidelijk of ze refractair zijn en beide studies zijn heterogeen qua opzet en qua patiënten. Grotere en beter opgezette klinische studies zijn nodig, met gestandaardiseerde uitkomstmaten, om bewijs van hogere kwaliteit te kunnen verzamelen.

3.c.3. Conclusie duiding pakket rituximab bij refractair Syndroom van Sjögren

Is er enig ander geneesmiddel in Nederland geregistreerd voor refractair pSS?

Behalve pilocarpine is er geen geneesmiddel geregistreerd voor primair syndroom van Sjögren met systemische verschijnselen. Als patiënten refractair blijken voor pilocarpine, gaat men over op HCQ, corticosteroïden en immunosuppressiva zoals AZA, MTX en in zeer ernstige gevallen CYC. Daarna zijn er weinig andere opties en past men (off-label) diverse biologicals toe, o.a. TNF-alfablokkers en rituximab.

Eindconclusie

Er is een zeer beperkte hoeveelheid bewijs van matige kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij het primair Syndroom van Sjögren (pSS). Onduidelijk is of de onderzochte patiënten refractair pSS hebben. In combinatie met het gebrek aan gegevens over de prevalentie van refractair pSS en het ontbreken van eenduidige behandelprotocollen stelt de WAR vast dat de toepassing van rituximab bij refractair pSS niet tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

3.d. ANCA geassocieerde vasculitis (AAV)

3.d.1. Achtergrondinformatie en behandeling ANCA geassocieerde vasculitis

Ontstaanswijze. Vasculitis is een verzamelnaam voor verschillende aandoeningen waarbij de binnenwand van de bloedvaten ontstoken raakt. De verschillende vasculitiden (meervoud van vasculitis) kunnen zowel 'primair' als 'secundair' ontstaan. In het eerste geval is geen oorzaak aan te wijzen en in het tweede geval is de vasculitis het gevolg van een andere ziekte. Wanneer de vasculitis zich door het hele lichaam verspreidt, spreekt men van systemische vasculitis.

Pathologie en symptomen. AAV (antineutrofiële antistoffen vasculitis) is een systemische auto-immuunziekte die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid in het serum van ANCA (antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen) en ontsteking van de binnenwanden van de kleine bloedvaten. De ANCA spelen een rol in de pathogenese van AAV en worden ook gebruikt voor de serologische diagnose van de ziekte. AAV omvat Wegener's granulomatosis (WG of GPA), microscopic polyangiitis (MPA) en Churg-Strauss syndroom (CSS of EGPA). De verschillende vormen vertonen heterogeniteit met betrekking tot de ernst van ziekte, betrokken organen en prognose, maar de behandelwijze is identiek.¹¹⁵⁻¹¹⁷ De ziekte kan zich in elk orgaan voordoen met zeer verschillende symptomen. Hierdoor wordt de ziekte in het begin vaak niet herkend. Zonder behandeling heeft AAV een fatale afloop door toenemende schade aan vitale organen. Met behandeling kan de ziekte redelijk onderdrukt worden, maar het is belangrijk patiënten levens-lang te monitoren en, met geneesmiddelvrije tussenpozen, meestal langdurig te behandelen.

Prevalentie/incidentie. AAV komt zowel bij vrouwen en mannen in alle leeftijdscategorieën voor met de hoogste incidentie tussen 50 – 80 jaar. De incidentie varieert per land van 14 - 19 op 1.000.000. Er zijn verschillende typen AAV, waarbij Wegener's granulomatose (WG) de meest voorkomende vorm in Europa is (56-77 % van alle AAV gevallen). WG komt in Japan en China echter bijna niet voor.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Van de nieuwe patiënten met AAV laat 30 - 50% binnen 5 jaar na diagnose en succesvolle initiële behandeling een recidief zien.

Orphanet (www.orpha.net) schat de prevalentie van WG in Europa in op 10 per 100.000. In aanmerking genomen dat WG gemiddeld 66% van de AAV-gevallen betreft, kan de prevalentie van AAV in Nederland geschat worden op ongeveer 2545 patiënten in Nederland.² Van deze groep patiënten krijgt 1 op de 6 (16%) per jaar een recidief, wat het aantal recidiefgevallen op 407 per jaar brengt. Prospectieve studies naar het effect van de behandeling bij recidieven bestaan niet. Combinatie van gegevens uit diverse studies laat zien dat bij behandeling van recidieven de standaard onderhoudstherapie in 10 - 20% van de nieuwe ziektegevallen faalt.

Behandeling. In de behandeling van AAV bestaat onderscheid tussen:

a) **Inductietherapie:** deze heeft tot doel om zo snel mogelijk de ziekteactiviteit te verminderen ter voorkoming van onherstelbare schade aan organen en duurt 3 – 6 maanden. Standaard inductietherapie bestaat uit CYC (i.v. of oraal) in combinatie met (een hoge dosis) prednison. Met deze standaardbehandeling bereikt men in 70 – 90% van de patiënten een remissie.^{118,120-129}

b) *Onderhoudstherapie*: deze start wanneer de patiënt in remissie is geraakt en duurt dan meestal minimaal 18 maanden. Deze behandeling heeft als doel terugval te voorkomen en de remissie te handhaven. De behandeling bestaat gewoonlijk uit een iets milder schema met CYC, bv. AZA of MTX.^{118,123,130,131} Ook leflunomide en MMF worden gebruikt voor de onderhoudsbehandeling.^{118,120-123}

Refractaire AAV. Bij refractaire AAV is er sprake van persisterende of progressieve ziekteactiviteit ondanks maximale therapie met de standaardtherapie met hoog gedoseerd prednisolon en CYC, conform de definitie opgesteld door de EULAR.¹³⁴ Daarnaast zijn er situaties, vooral bij recidiverende ziekteactiviteit, waarin de standaardtherapie niet adequaat gegeven kan worden ten gevolge van directe of cumulatieve toxiciteit van het middel. De definitie van refractaire AAV voor deze beoordeling luidt op basis hiervan:

1. persisterende dan wel progressieve vasculitis activiteit ondanks tenminste 2-3 weken adequate therapie met hoog gedoseerde corticosteroïden in combinatie met maximale doseringen CYC (i.v. of oraal). Bij ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een serum creatinine > 500 µmol/l of dialyse afhankelijkheid bij de start van de therapie, dient ook plasmaferese te zijn gegeven;
2. vasculitis activiteit waarvoor behandeling met CYC en prednisolon is geïndiceerd maar waarbij CYC niet of niet in adequate dosering kan worden toegepast in verband met:
 - beenmergtoxiciteit leidend tot cytopenie in een of meerdere reeksen;
 - directe toxiciteit van CYC zoals hepatotoxiciteit of andere overgevoeligheid;
 - eerdere episode met hemorrhagische cystitis ten gevolge van CYC dan wel een urothelcelcarcinoom van de urinewegen of blaascarcinoom op het moment van therapie dan wel in de voorgeschiedenis.
3. het ontstaan van een onacceptabel hoge cumulatieve dosering CYC waardoor de kans ontstaat op het krijgen van maligniteiten of fertilitiestoornissen indien opnieuw CYC zou worden toegediend.

Prevalentie en behandeling refractaire AAV. Er zijn in Nederland geen gegevens over het feitelijk aantal patiënten met AAV dat niet meer reageert op maximale standaardtherapie met hoog gedoseerd prednisolon en CYC. Op basis van studies is bekend dat 10% van de nieuwe patiënten niet reageren of progressief zijn onder de standaard therapie.¹³³ Dat zijn 24–32 nieuwe refractaire patiënten per jaar.² Ook zal een aantal van de bestaande patiënten bij behandeling van hun recidieven op den duur geen of minder CYC verdragen, in de orde van grootte van 10 - 20%. Dat betreft dus 10 - 20% van de 407 recidiverende bestaande patiënten per jaar. In totaal komt het aantal refractaire (nieuwe en bestaande) AAV patiënten hiermee op 65 –115 per jaar. De exacte prevalentie van het totale aantal refractaire patiënten in Nederland op enig moment is niet bekend, maar kan tot 1 op 150.000 (=112) oplopen. Ook is weinig bekend over de toegepaste behandelingen bij refractaire patiënten. Succesvolle toepassing van rituximab, in combinatie met corticosteroïden, is in de literatuur beschreven, in navolging van de eerdere toepassing bij andere autoimmuunziekten. Er zijn enkele direct vergelijkende studies uitgevoerd die laten zien dat rituximab werkzaam is bij patiënten met refractaire AAV.¹³²⁻¹³³

3.d.2. Evidentie van rituximab bij refractaire AAV

Is de werkzaamheid van rituximab bij refractaire ANCA-gerelateerde vasculitis (AAV) wetenschappelijk onderbouwd?

Op 14-01-2013 werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane. Daarbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

(antineutrophil cytoplasmic antibody OR anca associated vasculitis OR AAV) AND (patient[tiab] OR patients[tiab]) AND (rituximab OR RTX).

De resultaten zijn weergegeven in **tabel 4**. Casusbeschrijvingen en niet-gepubliceerde studies zijn niet meegenomen.

Er zijn een RCT uitgevoerd (bewijsniveau A2) en een gecontroleerde twee-armige open-label studie bij patiënten met AAV (bewijsniveau B) en ruim 20 kleine ongecontroleerde open-label studies over rituximab bij AAV (bewijsniveau C). Er zijn twee systematische reviews gepubliceerd en er is een publicatie over behandeling met rituximab van een cohort van 58 patiënten met refractaire AAV, afkomstig uit een Duitse database. Door hun opzet hebben deze studies een bewijskracht van lager niveau (niveau B of C).

Tabel 4 Studies naar werkzaamheid/effectiviteit van rituximab bij AAV

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
Jones et al	-Gerandomiseerde	44	Groep 1 (n=33):	Aanhoudende

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
2010 [132]	parallele twee-armige open-label studie (RITUXIVAS-studie) (B) - Studieduur: 6 mnd - Studieduur: 6 mnd - Follow-up: 12 mnd	WG = 22 MPA = 16 Renale vasculitis = 6	RTX: 375 mg/m ² /wk x4 + CYC (1e en 3e RTX infusie) Groep 2 (n=11): CYC (3 - 6 mnd)	remissie: Groep 1: 76% (n=25/33) Groep 2: 82% (n=9/11) p=NS Remissie: Groep 1: 91% (n=30/33) Groep 2: 91% (n=10/11) p=NS
Stone et al 2010 [133]	- Gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy studie (RAVE-studie) (A2) - Follow-up: 6 mnd	197 WG = 148 MPA = 48 NA = 1	Groep 1 (n=99): RTX: 375 mg/m ² /wk x4 Groep 2 (n=98): CYC	Primaire eindpunt *: Groep 1: 64% (n=63/99) Groep 2: 53% (n=52/98) p=NS Primaire eindpunt * in patiënten met relapse: Groep 1: 67% (n=34/51) Groep 2: 42% (n=21/50) p=0.01 Secundaire eindpunt#: Groep 1: 71% (n=63/99) Groep 2: 62% (n=52/98) p=NS
Cartin-Ceba et al 2012 [135]	- Systematische review (C)	200 uit > 20 kleine studies Refractaire MPA, WG en EGPA	RTX: 375 mg/m ² /wk x 2- 4	RTX mogelijk werkzaam als remissie onderhoudstherapie bij chronische relapse van MPA en WG RTX mogelijk werkzaam in EGPA
Guerry et al 2012 [136]	- Systematische review van 41 ongecontroleerde open label studies en 2 RCT's (A2)	461 (incl RTX patiënten studies Jones & Stone) (13 kinderen) WG = 355 MPA = 87 EGPA = 19	RTX: 375 mg/m ² /wk x2- 4 RTX: 1,0 g/2 wk x 2 RTX: 750 mg/m ² /2 wkn x 2 (kinderen)	- RTX is even werkzaam als CYC voor remissie inductie, vooral bij naïeve patiënten - RTX heeft voorkeur als CYC toepassing onwenselijk is - RTX is werkzaam bij refractaire AAV en/of relapse als conventionele

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
				therapie heeft gefaald
CYC = cyclofosfamide; AAV = ANCA geassocieerde vasculitis; WG = Wegener's granulomatose; MPA= microscopische polyangiitis; EGPA = Churg Strauss of eosinofiele granulomatose met polyangiitis; RTX = rituximab; BVAS = Birmingham vasculitis activity score; NA = onbekend type AAV; NS = niet statistisch significant. *Primaire eindpunt: BVAS = 0 en succesvolle afronding van prednison kuur na 6 mnd #Secundaire eindpunt: BVAS = 0 en prednison dosis <10mg/dag				

Klinisch onderzoek

Gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies

In de RITUXIVAS-studie (bewijskracht niveau B) vergeleken Jones et al. RTX met CYC bij patiënten (n=44) met nieuw-gediagnosticeerde ANCA-geassocieerde renale vasculitis.¹³² In ongeveer 70% procent van alle AAV patiënten zijn de nieren betrokken (renale vasculitis). De interventie groep kreeg RTX en twee doseringen CYC, terwijl de controle groep drie tot zes maanden CYC kreeg, gevolgd door AZA. Beide groepen kregen tevens glucocorticosteroiden. Na 12 maanden bleek er geen (statistisch) significant verschil waar te nemen in de primaire eindpunten, langdurige remissie en ernstige bijwerkingen. Ook de secundaire eindpunten verschilden niet statistisch significant, op de mentale component van SF-36 na.

In de RAVE-studie (bewijskracht niveau A2) vergeleken Stone et al. RTX met CYC als behandeling van AAV patiënten (n=197).¹³³ Ongeveer de helft van deze patiënten was nieuw gediagnosticeerd. Ook in deze studie kregen beide groepen glucocorticosteroiden toegediend en konden patiënten in de controle groep na remissie switchen van CYC naar AZA. Het primaire eindpunt in de studie was remissie van de ziekte zonder gebruik van prednison na 6 maanden. Na 6 maanden was er geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de RTX en controle groep zichtbaar. Bij patiënten met een ernstige relapse van de ziekte bleek RTX statistisch significant beter werkzaam dan CYC met betrekking tot het primaire eindpunt. Het aantal patiënten met een vooraf gedefinieerde bijwerking was in de RTX groep significant lager dan in de controle groep; in het totaal aantal bijwerkingen werd geen statistisch significant verschil gevonden.¹³³ Uit bovenstaande gerandomiseerde klinische studies blijkt dat bij nieuwe patiënten RTX een vergelijkbare effectiviteit heeft als de standaardtherapie met CYC. Niet duidelijk wordt of RTX in monotherapie of juist in combi met glucocorticosteroiden of met i.v. CYC de beste eerstelijns therapie voor remissie-inductie van AAV is. De 6 maanden follow-up periode van de RAVE-studie geeft hier geen antwoord op. Ook de juiste doseringen voor een veilige herhaalde toediening van RTX zijn nog niet duidelijk. Na 6 maanden (gedurende de follow-up) ontwikkelden zich in de RAVE-studie vaker onverklaarbare maligne condities bij patiënten met RTX-blootstelling, namelijk bij 6 van de 124 (5%), ten opzichte van bij 1 van de 73 patiënten zonder blootstelling aan RTX (1%, p= 0.26). Vier van deze patiënten waren initieel toegewezen aan de RTX-arm. Met uitzondering van prostaatkanker hadden al deze patiënten een historie van blootstelling aan minimaal twee andere geneesmiddelen die bekend zijn met een verhoogd risico op kanker (CYC, AZA, MTX).

Open-label studies

Er zijn ruim 20 publicaties over ongecontroleerde open-label studies naar de effectiviteit van RTX bij refractaire AAV.¹³⁷⁻¹⁵⁷ In totaal zijn er ongeveer 500 patiënten bij betrokken, maar de meeste zijn kleine studies. Er is grote diversiteit in de verschillende studiekekenmerken, onder andere met betrekking tot de studieduur, de patiëntengroep, de dosering van RTX en de comedicatie. De studies laten echter een overeenkomstig beeld zien: hoge percentages complete en totale respons. Uit de studies komt naar voren dat RTX een effectieve behandeling kan zijn voor patiënten met AAV die niet goed meer reageren op de standaardbehandeling met CYC of die deze behandeling niet goed kunnen verdragen. Wegener's granulomatose (WG) is de meest voorkomende ziekte bij de geïncludeerde patiënten, maar RTX bleek ook bij patiënten met microscopische polyangiitis (MP) en met eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGP of Churg-Strauss syndroom) effectief te zijn, zowel in de dosering voor NHL als die voor RA. De totale respons ligt in de meeste studies boven de 90%.

Systematische reviews

Beide systematische reviews zijn gebaseerd op de twee hiervoor beschreven RCT's en een veelvoud aan open-label studies, waaronder de hierboven genoemde. De reviewers komen tot de conclusie dat RTX een alternatieve behandeloptie is voor patiënten met AAV (WG en MP), die refractair zijn voor

CYC.^{136,158} De toepassing bij EGP geeft minder duidelijke resultaten.¹⁵⁸ Verder onderzoek, vooral over herhaald en langdurig gebruik van RTX, is volgens de reviewers noodzakelijk.

GRAID database Duitsland

Behandeling met RTX van 58 patiënten met refractaire AAV, geregistreerd in de GRAID database, leidt tot een complete respectievelijk partiële respons bij 40% respectievelijk 52,7% van de patiënten.¹⁵⁹

Conclusie werkzaamheid rituximab bij refractaire AAV

Er is een beperkte hoeveelheid bewijs van matige kwaliteit en een ruime hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij patiënten met refractaire AAV. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft in 2009 vastgesteld dat "rituximab tegenwoordig regelmatig en met goed resultaat wordt toegepast bij de ziekte van Wegener".^{160,161} Verder, wordt rituximab in de EULAR (European League Against Rheumatism) richtlijnen genoemd als optie voor de behandeling van vasculitis in kleine/medium bloedvaten (zoals bij AAV), bij patiënten die niet in remissie raken met behulp van standaardtherapie.¹³⁴

3.d.3. Conclusie duiding pakket rituximab bij refractaire AAV

Is er enig ander geneesmiddel in Nederland geregistreerd voor refractaire AAV?

Cyclofosfamide (CYC) is geregistreerd voor WG en wordt in combinatie met glucocorticosteroiden aangemerkt als standaardbehandeling van AAV. Verder is er geen geneesmiddel geregistreerd ter behandeling van AAV in het algemeen, of WG, MPA of EGP in het bijzonder. Hoewel de behandeling met CYC en prednison tot hoge respons percentages leidt, zijn er patiënten die deze behandeling niet goed kunnen verdragen als gevolg van bijwerkingen of die (op den duur) niet goed (meer) reageren op de behandeling. Zonder behandeling heeft AAV een fatale afloop. Het is daarom wenselijk om over alternatieven te beschikken waarvan de effectiviteit wetenschappelijk onderbouwd is. Terwijl deze beoordeling in behandeling was bij het CVZ is bekend geworden dat de registratiehouder van rituximab een registratieaanvraag heeft ingediend bij de EMA om de registratie uit te breiden met GPA (Wegener's granulomatose) en MPA (microscopische polyangiitis).

Eindconclusie

Er is een beperkte hoeveelheid bewijs van matige kwaliteit, aangevuld met een ruime hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit, voor de werkzaamheid van rituximab bij refractaire AAV. Er zijn in Nederland maximaal 1980 patiënten met AAV (Wegener's granulomatose). Per jaar komen er 240 – 320 nieuwe patiënten bij. Op basis van prospectieve studies is bekend dat 10% van de nieuwe patiënten niet reageren of progressief zijn onder de standaard therapie.¹³³ Dat betekent een incidentie van 24–32 refractaire patiënten per jaar. Een aantal bestaande patiënten zal op den duur geen of minder CYC verdragen, in de orde van grootte van 10 - 20%. In totaal komt het aantal refractaire (nieuwe en bestaande) AAV patiënten hiermee op 65 –115 per jaar. De exacte prevalentie van het totale aantal refractaire patiënten in Nederland op enig moment is niet bekend, maar kan tot 1 op 150.000 (=112) oplopen.²

Op 21 maart 2013 heeft de CHMP (Committee for Medicinal Products for Humans Use) een positief oordeel uitgesproken over de uitbreiding van de geregistreerde indicaties van rituximab met GPA en MPA. Omdat het beleid is dat het CVZ geen uitspraken doet over de werkzaamheid van (indicaties van) geneesmiddelen waarbij een registratieaanvraag in behandeling is bij het CBG of de EMA zal dit beoordelingsrapport geen conclusie trekken. Indien het nodig is zal de WAR later een standpunt innemen of deze nieuwe indicaties van rituximab voldoen aan de eisen voor opname in het verzekerde pakket, echter pas nadat de EMA een European Public Assessment Report over deze indicaties heeft gepubliceerd.

3.e. Immun Thrombocytopenie (ITP)

3.e.1. Achtergrondinformatie en behandeling ITP

Ontstaanswijze. Immun gemedieerde trombocytopenie of Idiopathische Thrombocytopenische Purpura (ITP) is een autoimmuunziekte met autoantistoffen tegen eigen trombocyten (bloedplaatjes). Een andere naam is de ziekte van Werlhof, genoemd naar de ontdekker van de ziekte. De oorzaak van ITP is niet bekend. Soms kunnen virale of bacteriële infecties of bepaalde geneesmiddelen de ziekte in gang zetten; meestal ontstaat het ziektebeeld spontaan. Antistoffen, geproduceerd door de B-cellen hechten zich aan de trombocyten, die vervolgens binnen enkele minuten door de milt en door andere cellen in het lichaam verwijderd worden. Het gevolg is een sterke daling van het aantal trombocyten. Daarnaast kan ook de aanmaak van nieuwe trombocyten aangetast zijn. Een derde factor is een tekort

aan TPO (thrombopoëetine), een hormoon verantwoordelijk voor de aanmaak van trombocyten. Therapieën proberen op de verschillende oorzaken in te spelen (zie Behandeling van ITP).

Pathologie en symptomen. De diagnose ITP wordt per uitsluiting gesteld volgens de richtlijnen van de American Society of Hematology (ASH).^{162,163} ITP wordt naar de duur van de ziekte ingedeeld in acute ITP, persisterende ITP (3 – 12 maanden) en chronische ITP (> 12 maanden). De klinische kenmerken kunnen erg variëren. Acute ITP treedt vooral op bij kinderen in aansluiting op een infectie. Meestal duurt de thrombopenie bij hen slechts enkele weken en vindt spontane, volledige genezing plaats. Houdt de thrombopenie langer dan 12 maanden aan dan is er per definitie sprake van chronische ITP. Bij volwassenen is spontane remissie zeldzaam en heeft ITP veel vaker een chronisch beloop. Het meest kenmerkend van ITP is aanhoudende trombocytopenie ($< 100 \times 10^9/l$).¹⁶⁴ De normaalwaarde van trombocyten is 150 tot $400 \times 10^9/l$ liter bloed. Er ontstaan symptomen en bloedingsproblemen wanneer het aantal trombocyten is gedaald $< 30 \times 10^9/L$, maar de ernst van de trombocytopenie correleert niet altijd met het bloedingsrisico. Er kunnen puntbloedingen in de huid optreden, petechiën of purpura geheten, of grotere blauwe plekken en bloedingen in slijmvliezen (mond, binnenkant van de wangen en tandvlees, neus). Een verhoogde bloedingsneiging kan zich ook uiten in inwendige bloedingen met bloedverlies in ontlasting of urine of heviger bloedverlies tijdens de menstruatie. Bij volwassenen vindt men soms bij toeval een verlaging van de bloedplaatjes, zonder dat de patiënt ooit problemen heeft gehad.

Prevalentie/incidentie. Er vindt geen registratie van ITP patiënten plaats meteen na de diagnose. Exacte gegevens over incidentie en prevalentie ontbreken. Sinds kort is er de ITPBASE, een Nederlandse database van de NVvH (Nederlandse Vereniging voor Hematologie). De ziekte is bij volwassenen evenredig verdeeld over mannen en vrouwen, behalve in leeftijdscategorie 30-60 jaar, 1,7 x vaker bij vrouwen voor dan bij mannen.^{165,166} In de UK is een incidentie van 3,9 berekend, waarbij mogelijk ook niet-idiopathische vormen zijn meegerekend.¹⁶⁷ Nederlandse gegevens over incidentie en prevalentie van ITP ontbreken. Volgens de fabrikant is de prevalentie in Nederland op basis van eigen onderzoek en aan de hand van de PHARMO database 2,4 per 100.000 personen.¹⁶⁸ Schattingen van de prevalentie bij volwassenen in Duitsland en UK zijn resp. 3,2 en 3,5 per 100.000 per jaar.¹⁶⁶ Op basis van CBS cijfers (okt 2012) met 16,7 miljoen inwoners, van wie 13,2 miljoen volwassenen, betekent dat per jaar ongeveer 422 nieuwe patiënten met ITP in Nederland.²

Behandeling. Behandeling is alleen geïndiceerd bij:

- a) patiënten met een trombocytenaantal $< 30 \times 10^9/L$;
- b) symptomatische patiënten (bloeding > graad 1, ulcus lijden of antiostollingsindicatie) met een trombocytenaantal tussen de $30 \times 10^9/L$ en $50 \times 10^9/L$;
- c) patiënten met ernstige bloedingen, bloeding in vitale organen, acute bloedingen, preoperatieve ingreep.

Genoemde patiënten komen in eerste instantie in aanmerking voor een eerstelijnsbehandeling met prednison, meestal in dosering van 1 mg/kg/dag gedurende maximaal drie weken.¹⁶⁹ Hiermee bereikt ca. 30 – 40% van de patiënten een persisterende continue remissie.

Corticosteroid resistente ITP. Patiënten die niet of onvoldoende reageren op de hiervoor genoemde eerstelijns prednisonbehandeling worden beschouwd als corticosteroid-refractaire ITP (crITP) patiënten.

Prevalentie en behandeling crITP. De NVvH heeft recentelijk een richtlijn Primaire ITP ontwikkeld met de volgende behandelopties voor crITP:¹⁷⁰

1. splenectomie;
2. trombopoëetine-receptor (TPO-receptor) agonisten (eltrombopag, romiplostim): ná splenectomie en bij patiënten die een contra-indicatie hebben voor splenectomie;
3. rituximab. De exacte plaatsbepaling van rituximab ten opzichte van de TPO-receptor agonisten is nog onderwerp van onderzoek. Voorlopig krijgt rituximab in de richtlijn een plaats achter de TPO-receptor agonisten.

Door verwijdering van de milt (splenectomie) wordt de afbraak van bloedplaatjes beperkt. Splenectomie is de meest effectieve en misschien ook de enige curatieve behandeling en is daardoor geïndiceerd na het falen van de eerstelijnsbehandeling. De respons op splenectomie is moeilijk te voorspellen; 20-34% van de patiënten is refractair na splenectomie. Het verwijderen van de milt heeft nadelen, zoals comorbiditeit en een verhoogd risico op infecties (pneumokokken, Haemophilus influenzae of meningokokken).

Om die reden gaat de internationale consensus steeds meer in de richting van uitstel van de splenectomie in de eerste 12 maanden na de diagnose (persisterende ITP). Dit heeft te maken met het irreversibele karakter van de splenectomie, maar ook door het aantal remissies dat zich voordoet in deze tijdsspanne. Medicatie als TPO-receptor agonisten en rituximab worden gebruikt om uitstel van de splenectomie te bewerkstelligen.

Er is geen goede inschatting te maken van het aantal crITP-patiënten in Nederland. In 2009 kwamen ongeveer 200 patiënten per jaar in aanmerking voor een medicamenteuze behandeling met romiplostim, waarvan er 87 geen duurzame respons op dit geneesmiddel hebben.¹⁶⁸ Volgens de NVvH

richtlijn Primaire ITP komen deze patiënten daarna in aanmerking voor behandeling met rituximab.¹⁷⁰ Uitgaande van een responspercentage van 50% op romiplostim komen er per jaar tussen de 45 en 87 patiënten met crITP in aanmerking voor behandeling met rituximab.

3.e.2. Evidentie van rituximab bij refractaire Idiopathische Thrombocytopenische Purpura (ITP)

Is de werkzaamheid van rituximab bij refractaire Immuun Thrombocytopenie (ITP) wetenschappelijk onderbouwd?

Met refractaire ITP wordt corticosteroïd resistente (cr) ITP bedoeld. Op 26-03-2013 werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane met de volgende zoektermen: (ITP OR idiopathic thrombocytopenia) AND (patient[tiab] OR patients[tiab]) AND (rituximab OR RTX).

De resultaten zijn weergegeven in **tabel 5**. Casusbeschrijvingen en niet-gepubliceerde studies zijn niet meegenomen, met uitzondering van de HOVON-64 ITP studie.¹⁷⁶

Er is één publicatie aangetroffen over een placebogecontroleerde RCT door Arnold et al.¹⁷¹ en enkele publicaties over niet gecontroleerde gerandomiseerde studies. Daarnaast zijn er vele publicaties over kleine, ongecontroleerde open-label studies met rituximab als tweedelijnsbehandeling bij crITP. Op basis van een selectie van de kleine ongecontroleerde studies zijn een systematische review en een meta-analyse uitgevoerd. Door hun opzet hebben al deze studies een bewijskracht van lager niveau (niveau B of C). Ook zijn er onderzoeksresultaten gepubliceerd over rituximab toegepast als eerstelijnsbehandeling bij ITP en over herbehandeling met rituximab bij patiënten met recidief crITP die op eerdere behandelingen met rituximab positief hadden gereageerd.¹⁷²⁻¹⁷⁴

Tabel 5 Studies naar werkzaamheid/effectiviteit rituximab bij Immuun Thrombocytopenie (ITP)

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
Arnold et al 2012 [171]	- Placebogecontroleerde RCT (A2) - Follow-up: 6 mnd Uitkomsten: - % patiënten met THR < 50 x 10 ⁹ /L - Optreden significante bloeding - Rescue behandeling nodig na stoppen standaard-behandeling	60 (7 locaties) - ITP: nieuw of relapse - Op standaard ITP therapie - Geen splenectomie ondergaan - THR < 30 x 10 ⁹ /L	Arm 1 (n=33): RTX 375 mg/m ² /wk x4 Arm 2 (n=27): placebo	Geen verschil tussen groep 1 en groep 2 op samengestelde uitkomstmaten
Arnold et al 2007 [175]	- Systematische review (19 ongecontroleerde studies) (C) - Follow-up: tot 48 mnd	313 - Op corticosteroïden therapie - Splenectomie ondergaan: 54%		CR: 46,3% (29,5 – 57,7) PR: 24,0 % (15,2 – 32,7) OR: 62,5% (52,6 – 72,5)

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
				Mediane tijd tot respons: 5,5 wkn Mediane responsduur 10,5 mnd
Zwaginga et al 2010 (abstract) [176]	<ul style="list-style-type: none"> - Open label gerandomiseerde fase II studie (HOVON 64 ITP studie) (B) - Primair eindpunt: % patiënten met THR > 50 x 10⁹/L na 71 dgn - Secundair eindpunt: % patiënten met THR > 30 x 10⁹/L en > 2x baseline na 71 dgn <p>Follow-up: 6 mnd</p>	<p>105</p> <p>ITP relapse of refractair</p> <p>Stabiël op cortico-steroiden therapie:</p> <p>Arm 1: 36% Arm 2: 29% Arm 3: 46%</p> <p>Splenectomie ondergaan:</p> <p>Arm 1: 0% Arm 2: 15% Arm 3: 11%</p>	<p>Arm 1 (n=35): RTX 375 mg/m²/wk x4</p> <p>Arm 2 (n=35): RTX 750 mg/m²/wk x2</p> <p>Arm 3 (n=35): RTX 375 mg/m²/wk x2 of x4</p>	<p>Primair eindpunt:</p> <p>Arm 1: 40% Arm 2: 28% Arm 3: 37%</p> <p>Secundair eindpunt:</p> <p>- Na 71 dgn gemidd. 46% - Na 6 mnd gemidd. 43%</p>
Auger et al 2012 [177]	<ul style="list-style-type: none"> - Meta-analyse van 19 klinische ongecontroleerde studies (C) 	<p>386</p> <ul style="list-style-type: none"> - crITP - geen splenectomie 		<ul style="list-style-type: none"> - CR: 41% - OR: 57%
Zaja et al 2010 [178]	<ul style="list-style-type: none"> - Gerandomiseerde gecontroleerde prospectieve klinische studie (A2) - Uitkomst: % patiënten met THR > 50 x 10⁹/L - Follow-up: 6 mnd 	<p>103</p> <p>ITP eerstelijns-behandeling met RTX vs RTX+DEXA</p>	<p>Twee armen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DEXA (n=52) 2. DEXA + RTX (n=49) 	<p>Arm 1: 36% Arm 2: 63% (p=0,004)</p> <p>Patiënten zonder respons in arm 1: bij 56% respons op 2e lijnsbehandeling DEXA + RTX</p>
Hasan et al 2009 [172]	<ul style="list-style-type: none"> - Prospectieve gerandomiseerde klinische studie (B) 	<p>20 (1 arm retrospectieve evaluatie)</p> <p>ITP relapse</p> <p>Herbehandeling na initiële succesvolle</p>	<p>Drie armen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RTX 375 mg/m²/wk x4 2. RTX+CVP 3. RTX 750 mg/m²/wk x4 	<ul style="list-style-type: none"> - Gelijke respons in drie groepen (75% van patiënten reageert) - Toevoeging CVP: ↑toxiciteit - Dubbele dosis RTX: geen ↑toxiciteit

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
		behandelingen RTX		
CVP: cyclofosfamide, vincristine, prednison CR: complete respons (> 150 x 10 ⁹ /L) RFS: relapse free survival PR: partiële respons (50 – 150 x 10 ⁹ /L) thrombocyten TFS: therapy free survival OR: overall respons (> 50 x 10 ⁹ /L) RTX: rituximab DEXA: dexamethason THR:				

Klinisch onderzoek

Gerandomiseerde vergelijkende klinische studies

- De enige gerandomiseerde vergelijkende studie (bewijsniveau A2) naar de toepassing van rituximab bij refractaire ITP-patiënten is de studie van Arnold et al. waarbij de controle bestaat uit placebo.¹⁷¹ Uit deze studie blijkt er geen verschil te zijn tussen placebo en rituximab op resultaten voor de samengestelde uitkomstmaten.
- Daarnaast is er een gecontroleerde gerandomiseerde studie naar rituximab als eerstelijns-toepassing (Zaja et al) en een gecontroleerde gerandomiseerde studie naar herbehandeling met rituximab (Hasan et al).^{172,178} Deze studies hebben betrekking op een andere patiëntengroep, namelijk niet refractaire patiënten¹⁷⁸ of op een voorgeselecteerde patiëntengroep¹⁷² van patiënten die bij eerdere behandeling positief hebben gereageerd.
- De resultaten van de HOVON-64 studie naar rituximab bij ITP zijn nog niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift.¹⁷⁶ De studie betreft een niet-gerandomiseerde studie waarbij drie toedieningsschema's van rituximab met elkaar zijn vergeleken (drie armen). Het percentage patiënten dat splenectomie heeft ondergaan varieert in elk van de armen. De resultaten die tijdens een congres zijn gepresenteerd vermelden op het secundaire eindpunt na 6 maanden een gemiddeld responspercentage van 46% voor de drie armen samen.

Systematische review

De systematische review van Arnold et al. uit 2007 betrof uitsluitend ongecontroleerde studies.¹⁷⁵ De conclusie van deze systematische review luidt dat rituximab resulteerde in een overall respons van 62,5% bij volwassenen met ITP. Onduidelijk is of in alle studies de patiënten refractair waren. Daarnaast werd significante toxiciteit gerapporteerd in veel studies, inclusief mortaliteit bij 2,9% van de patiënten. De conclusie van de onderzoekers luidt dat er dringend behoefte is aan gerandomiseerde, gecontroleerde studies om een evidence-based uitspraak te kunnen doen over deze behandeling.

Meta-analyse

De meta-analyse (Auger et al) betreft uitsluitend ongecontroleerde studies naar toepassing van rituximab bij crITP-patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan. De meta-analyse vindt een overall respons percentage van 57%.¹⁷⁷

Conclusie werkzaamheid rituximab bij refractaire ITP (crITP)

De resultaten van klinische studies naar de toepassing van rituximab bij refractaire (crITP) zijn sterk wisselend. De enige gecontroleerde, gerandomiseerde studie vindt echter geen positief resultaat. De NVvH richtlijn ITP en de richtlijn van de American Society of Hematology (ASH) vermelden rituximab als behandeloptie bij ITP-patiënten met een bloedingsrisico die onvoldoende reageren op eerstelijns-therapie zoals corticosteroïden, ivIG of splenectomie. Er zijn geen gepubliceerde studies met rituximab bij crITP beschikbaar waaruit blijkt dat de patiënten ook refractair zijn voor romiplostim, een geneesmiddel dat is geregistreerd voor derdelijns-toepassing bij ITP.

3.e.3. Conclusie duiding pakket rituximab bij crITP

Is er enig ander geneesmiddel in Nederland geregistreerd voor refractaire ITP (crITP)?

Romiplostim is geregistreerd voor derdelijns-therapie voor patiënten met splenectomie die refractair zijn op behandelingen als corticosteroïden en immunoglobulines. Wanneer dergelijke patiënten onvoldoende reageren op romiplostim is er geen ander geregistreerd geneesmiddel beschikbaar.

Eindconclusie

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van rituximab bij refractaire ITP patiënten. Uit de beschikbare onderzoeksresultaten wordt niet duidelijk of het voor ITP geregistreerde geneesmiddel romiplostim is toegepast. Uitgaande van een responspercentage van 50% op een romiplostim behandeling komen er per jaar tussen de 43 en 87 patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling met rituximab.

De WAR stelt vast dat de toepassing van rituximab bij crITP (voor corticosteroïden refractaire ITP) niet tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

3.f. Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP)

3.f.1. Achtergrondinformatie en behandeling TTP

Ontstaanswijze. Thrombotische thrombocytopenische purpura (TTP) is een auto-immuunziekte waarbij verhoogde stolling optreedt. De bloedstolling komt tot stand via thrombocyten en stollingsfactoren in het bloed, waarvan de Von Willebrand-factor (vWF) een belangrijke vormt. De vWF wordt door het metalloprotease ADAMTS-13 in kleinere stukken geknipt om normaal te kunnen functioneren. Een deficiëntie van ADAMTS-13 als gevolg van een verworven antistof speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van TTP. Daardoor kunnen bloedplaatjes versneld plakken aan de vWF en abnormale stolsels vormen. Door aggregaten van thrombocyten raakt de microcirculatie verstopt en organen zoals nieren en hersenen beschadigd. Bij de stolling zijn grote hoeveelheden thrombocyten betrokken waardoor hun aantal sterk is verlaagd. De ziekte gaat tevens gepaard met verhoogde hemolyse door beschadiging van de erythrocyten op de stolsels in het vaatbed.

Pathologie en symptomen. De ziekte manifesteert zich met (vluchtige) neurologische accidenten, een verhoogde bloedingneiging ten gevolge van de thrombocytopenie (verlaagd aantal thrombocyten), hemolytische anemie, koorts en lichte nierfunctiestoornissen. Uiteindelijk leidt de ziekte tot nierbeschadiging, hersenbeschadiging en zenuwuitval. TTP ontstaat in meer dan 96% van de patiënten door een aantoonbare deficiëntie in ADAMTS-13 (primaire TTP). De diagnose primaire TTP kan gesteld worden indien microangiopatische hemolytische anemie samengaat met thrombocytopenie zonder dat daar een andere verklaring voor te geven is. Door de thrombocytopenie kunnen blauwe plekken en puntbloedingen ontstaan (petechiën en purpura). Bij tijdige diagnose van TTP is 85% van de patiënten met succes te behandelen. Zonder behandeling loopt TTP in 90% van de gevallen binnen enkele weken tot maanden dodelijk af.¹⁷⁹

Prevalentie/incidentie. Er vindt geen registratie van TTP patiënten in Nederland plaats, reden waarom exacte gegevens over incidentie en prevalentie ontbreken. Naar schatting bedraagt de incidentie van TTP 0,37 op 100.000. TTP treedt meestal op tussen het 20e en 40e levensjaar en komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (verhouding 8:1). Uitgaande van een incidentie van 0,37 per 100.000 kan het aantal nieuwe volwassen (ouder dan 18 jaar) TTP patiënten in Nederland geschat worden op 49 patiënten per jaar. Het aantal patiënten dat niet reageert op de eerstelijnsbehandeling of een recidief krijgt wordt rond de 30% geschat (15 patiënten per jaar).²

Behandeling. Volgens de NVvH-richtlijn TTP bestaat de behandeling van primaire verworven TTP uit plasmaferese in combinatie met prednison.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Plasmaferese leidt tot verwijdering van de antistoffen uit de bloedbaan. Op deze behandeling reageert 60-80% van de patiënten met een complete respons. De patiënten met een partiële respons ($\pm 20\%$) worden behandeld met een tweede plasmaferese cyclus. Patiënten zonder respons op plasmaferese of bij wie de ziekte progressief is (20%) komen volgens deze richtlijn in aanmerking voor behandeling met rituximab (375 mg/m²/IV, 1x/week, 4x). Plasmaferese en prednison worden hierbij gehandhaafd.¹⁷⁹

Prevalentie en behandeling refractaire TTP. Patiënten die primair geheel niet responderen op standaardbehandeling met plasmaferese en prednison ($\pm 20\%$), of een partiële respons hebben na de tweede plasmaferese cyclus komen volgens de NVvH richtlijn voor TTP in aanmerking voor behandeling met rituximab. Het betreft ongeveer 15 patiënten per jaar in Nederland. Indien ook met rituximab geen of onvoldoende respons optreedt komen na rituximab de volgende opties voor behandeling in aanmerking: splenectomie en eventueel toediening van ciclosporine A (in combinatie met IV gammaglobuline) of vincristine.¹⁷⁹

3.f.2. Evidentie van rituximab bij refractaire Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP)

Is de werkzaamheid van rituximab bij refractaire Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP) wetenschappelijk onderbouwd?

Met refractaire TTP wordt TTP bedoeld die niet of onvoldoende reageert op de primaire behandeling met plasmaferese in combinatie met prednison.¹⁷⁹

Op 26-03-2013 werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane met de volgende zoektermen: (TTP OR thrombotic thrombocytopenic Purpura) AND (patient[tiab] OR patients[tiab]) AND (rituximab OR RTX)
De resultaten zijn weergegeven in **tabel 6**. Niet-gepubliceerde studies zijn niet meegenomen.

Er is een publicatie beschikbaar over een klinische studie (Scully, 2011) en drie systematische reviews van publicaties over case studies.¹⁸²⁻¹⁸⁵ Door de opzet van de klinische studie (niet gerandomiseerd, ongecontroleerd) heeft de klinische studie een bewijskracht van niveau B.¹⁸⁵ De systematische reviews hebben betrekking op een analyse van individuele patiëntdata en casusbeschrijvingen, of op gepubliceerde gegevens over studies bij kleine patiëntengroepen, alle bij patiënten met acute refractaire of chronische relapsing idiopathische TTP.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Tabel 6 Studies naar werkzaamheid/effectiviteit rituximab bij Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP)

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
Scully 2011 [185]	-Niet gerandomiseerde multicentre klinische studie (C) -Historische controles -Studieduur: 36 mnd -Follow-up: min 12 mnd -Primaire uitkomstmaat: remissie (THX > 150 x 10 ⁹ /l) -Secundaire uitkomstmaten: verblijf ziekenhuis, mortaliteit	40 -Acute TTP: nieuw (n=34) of relapse (n=6) -Standaardbehandeling: PEX + corticosteroïden	Groep 1: Standaardbehandeling + RTX 375 mg/m ² /wk x4 Groep 2: Historische controles, alleen standaardbehandeling	Groep 1 versus groep 2: -10% relapse (mediaan 27 mnd) versus 57% (mediaan 18 mnd) -7 dagen korter verblijf ziekenhuis
Tun 2012 [183]	-Systematische review (15 casu-series en 16 casusrapporten) (C) -Follow-up: 13 mnd (mediaan) na CR	100 -Acute ITP: nieuw refractair of relapse		CR: 98% NR: 2% Relapse na CR: 9%
Elliott 2009 [182]	-Systematische review (case series and case rapporten) (C) Follow-up: 10 mnd (mediaan) na CR	73 ITP relapse of refractair		CR: 95%
George 2006 [184]	-Systematische review (12 case series) (C)	27 -Refractaire ITP: (nieuw of relapse)		CR: 93%
CR: complete respons (> 150 x 10 ⁹ /L) NR: geen respons PEX: plasmaferese PR: partiële respons (50 – 150 x 10 ⁹ /L) THR: trombocyten OR: overall respons (> 50 x 10 ⁹ /L) RTX: rituximab				

Klinisch onderzoek

Klinische studie

Er is één prospectieve klinische studie uitgevoerd, met gebruikmaking van historische controles, naar de toepassing van rituximab bij refractaire TTP-patiënten.¹⁸⁵ De resultaten van deze studie laten zien dat rituximab in combinatie met plasmaferese plus corticosteroiden (standaardbehandeling), effectiever is in het bereiken van een normalisatie van het thrombocytenaantal dan standaardbehandeling alleen. Tijdens de studie werden geen toename van infecties of andere ongunstige effecten gezien ten gevolge van de behandeling met rituximab. Tevens toonde deze studie aan dat afname in relapse frequentie gecorreleerd is met onderdrukking van ADAMTS13 autoantilichamen.

Systematische reviews

Er zijn drie systematische reviews uitgevoerd naar rituximab bij refractaire TTP. Deze reviews zijn gebaseerd op publicaties over case-series en over individuele cases.¹⁸²⁻¹⁸⁵ De opstellers van de drie reviews komen tot de conclusie dat rituximab een goed verdraagbare en effectieve behandeling is voor chronische of recidiverende TTP, vooral bij patiënten met ernstige ADAMTS13 deficiëntie en met autoantilichamen tegen ADAMTS13. In de systematische review van Elliott et al.¹⁸² zijn drie ernstige infecties gerapporteerd, de andere reviews maken geen melding van toename van infecties of andere ongunstige effecten ten gevolge van behandeling met rituximab. Beperkingen zijn de opzet van de geïncludeerde studies (geen RCT's, kleine patiëntaantallen, korte follow-up). De onderzoekers stellen dan ook vast dat er grote behoefte is aan gerandomiseerde, gecontroleerde studies om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid en de lange termijn veiligheid van rituximab bij TTP.

Conclusie werkzaamheid rituximab bij refractaire TTP

Op grond van de gepubliceerde studies is er een zeer beperkte hoeveelheid bewijs voor de werkzaamheid van rituximab bij refractaire Thrombotische Thrombocytopenische Purpura (TTP) met lage bewijskracht (niveau C).

3.f.3. Conclusie duiding pakket rituximab bij TTP

Is er enig ander geneesmiddel in Nederland geregistreerd voor refractaire TTP?

Er zijn, behalve corticosteroiden, geen geneesmiddelen geregistreerd voor behandeling van refractaire TTP. Wanneer een patiënt onvoldoende reageert op toevoeging van rituximab aan plasmaferese in combinatie met prednison, komt volgens de richtlijn van de NVvH splenectomie (operatieve verwijdering van de milt) in aanmerking en eventueel behandeling met ciclosporine A of vincristine.¹⁷⁹

Eindconclusie

Er is een zeer beperkte hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij refractaire TTP. In Nederland komen ongeveer 15 TTP patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling met rituximab. Op basis van dit bewijs en het beschikbaar zijn van de (niet geregistreerde) alternatieven ciclosporine A en vincristine, stelt de WAR vast dat de toepassing van rituximab bij refractaire TTP niet tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

3.g Autoimmuun Hemolytische Anemie (AIHA)

3.g.1. Achtergrondinformatie en behandeling rituximab bij AIHA

Ontstaanswijze. Bij autoimmuun hemolytische anemie (AIHA) vormt het afweersysteem van het lichaam antistoffen tegen de eigen rode bloedcellen. De oorzaak van AIHA is onbekend. Auto-immuun hemolytische anemie komt zowel bij kinderen als bij volwassenen voor. Iemand kan meer kans hebben op het ontwikkelen van AIHA na bepaalde ziekten of infecties doorgemaakt te hebben. Voorbeelden hiervan zijn: chronische lymfatische leukemie, non-Hodgkin lymfoom, Epstein-Barr virus (EBV) infectie en cytomegalievirus (CMV) infectie. AIHA kan ook ontstaan door het gebruik van bepaalde geneesmiddelen (o.a. α -methyldopa en penicilline). De aandoening kan zeer snel optreden en ernstige vormen aannemen.

Pathologie en symptomen. De met autoantistoffen beladen rode bloedcellen worden vernietigd in de bloedbaan of weggevangen door de lever en milt. Dit leidt tot een sterke daling van de rode bloedcellen, en dus bloedarmoede. Er zijn twee typen van AIHA:

- 'Warme' AIHA (WAIHA): deze vorm komt bij ongeveer 70% van de patiënten voor met productie van antilichamen die actief worden bij een omgevingstemperatuur boven de 30° C, voornamelijk autoantistoffen van IgG klasse en in een enkel geval van IgA klasse.
- 'Koude' AIHA of CHD (Cold Hemagglutinin Disease): bij deze vorm ligt de reactietemperatuur onder de 30° C en vindt afbraak van rode bloedcellen alleen plaats bij een lage temperatuur. Het gaat hierbij vooral om autoantistoffen van de IgM klasse die direct in staat zijn rode bloedcellen af te breken. Hierdoor ontstaat chronische anemie die meestal mild maar moeilijk behandelbaar is. 'Koude' AIHA betreft ongeveer 15% van de patiënten.

Prevalentie/incidentie. AIHA is een zeldzame aandoening met een incidentie van 1:100.000 per jaar. In ongeveer 30% van de gevallen gaat het om een primaire of idiopathische vorm. Een Noorse studie toonde aan dat de incidentie van 'koude' AIHA rond de 0,1 per 100.000 ligt.¹⁸⁶ Het behandelprotocol van het LUMC vermeldt dat bij 70% van AIHA-patiënten de 'warme' variant voorkomt en bij ca. 15% van de gevallen de 'koude' variant. De resterende gevallen zijn medicament gerelateerd.¹⁸⁷ Uitgaande van een totale incidentie van 1 per 100.000 komt het aantal nieuwe volwassen AIHA patiënten in Nederland uit op ongeveer 132 patiënten per jaar, waarvan ongeveer 119 de 'warme' vorm hebben en 13 de 'koude'.²

Behandeling. Er zijn geen landelijke richtlijnen opgesteld voor de behandeling van AIHA. Wel hebben academische centra eigen behandeladviezen opgesteld. Als representatief voorbeeld volgt het behandeladvies "Hemolyse op basis van immunologische oorzaak" van het LUMC.¹⁸⁷

- Bij de behandeling van 'warme' AIHA (WAIHA) reageert ongeveer 90% van de patiënten binnen twee weken op de eerstelijnsbehandeling met glucocorticosteroiden. Bij falen van corticosteroiden komt splenectomie in aanmerking. Hierop reageert 70% van de patiënten met een complete remissie, vooral patiënten met idiopathische (primaire) WAIHA. Bij deze vorm zijn voornamelijk IgG autoantistoffen aanwezig zonder sterke complementactivatie. Rituximab geldt als derdelijnstherapie bij 'warme' AIHA, na splenectomie of contra-indicatie voor splenectomie.
- Voor behandeling van 'koude' AIHA is rituximab de eerstelijnsbehandeling (na onvoldoende resultaat bij conservatief beleid).
- Jaarlijks komen maximaal 60 AIHA patiënten (47 'warme' en 13 'koude') in aanmerking voor een behandeling met rituximab.

LUMC behandelprotocol AIHA¹⁸⁶

'Warme' AIHA

1. Prednison
2. Splenectomie:
 - bij non-responders na 3 weken prednison bij idiopathische 'warme' AIHA
 - bij patiënten met een recidief bij > 30 mg prednison/dag
 - bij patiënten die na 4-6 maanden nog onderhoudsdosis prednison tussen 10 en 30 mg nodig hebben.

Bij recidief AIHA na splenectomie of bij (relatieve) contra-indicatie voor splenectomie:

1. Prednison hervatten (in geval van recidief na splenectomie), evt. 6 cycli dexamethason: 40 mg gedurende 4 dagen, elke 4 weken
2. Rituximab: 375 mg/m² wekelijks, 2-4 x
3. Azathioprine: initiëel 2 – 2,5 mg/kg/dag. Na instellen dosering verlagen op geleide van aantal leukocyten (streefwaarde 3-4x 10⁹/l). Toediening minimaal 12 weken.

Voor patiënten, resistent voor bovengenoemde therapie zijn er in willekeurige volgorde en afhankelijk van de ernst van de hemolyse de volgende opties: danazol, cyclofosfamide, mycofenolaat mofetil, plasmaferese, ciclosporine A, alemtuzumab, methotrexaat en ATG (Anti Thymocyten Globuline).

'Koude' AIHA

Conservatieve maatregelen:

- warmte (infusie en transfusie vloeistoffen verwarmen)
- foliumzuursubstitutie
- eventueel ijzer (bij hemoglobinurie)

Bij chronische 'koude' AIHA al of niet met een paraproteïne:

- rituximab (375 mg/m²/wk, 2-4x), eventueel als onderhoudsdosis (cyclus om de 4-8 wkn).

Bij chronische 'koude' AIHA met onderliggende CD20+ lymfoproliferatieve aandoening:

- rituximab (375 mg/m²/wk x 4), gecombineerd met chloorambucil, CVP (cyclofosfamide, vincristine en prednisone) of fludarabine.

Bij ernstig persisterende hemolyse:

- overweeg cyclofosfamide 500 mg i.v. en 0,5 – 1,0 g methylprednisolon i.v. (dag 1, 2, 4).

3.g.2. Evidentie van rituximab bij Autoimmuun Hemolytische Anemie (AIHA)

Is de werkzaamheid van rituximab bij Autoimmuun Hemolytische Anemie (AIHA) wetenschappelijk onderbouwd?

Op 02-04-2013 werd een literatuuronderzoek uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane met de volgende zoektermen: (AIHA OR autoimmune hemolytic anemia OR cold agglutinin disease AAND (patient[tiab] OR patients[tiab]) AND (rituximab OR RTX)

Bij de search zijn publicaties gevonden over zes klinische studies en een review met inclusie van 14 kleine studies. De resultaten zijn weergegeven in **tabel 7**. Casusbeschrijvingen en niet-gepubliceerde studies zijn niet meegenomen.

Tabel 7 Studies naar werkzaamheid/effectiviteit rituximab bij Autoimmuun Hemolytische Anemie (AIHA)

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
Barcellini 2012 [188]	-Prospectieve klinische studie (C) -Follow-up: 2 jaar	23 -Primaire koude (CHD) en warme AIHA (WAIHA)	RTX 100 mg/wk gedurende 4 wk + corticosteroïden	-OR WAIHA: 100% -OR CHD: 60% -OR totaal: 90% (mnd 6-12) RFS -WAIHA: 100% (mnd 6/12) -CHD: 89/59% (mnd 6/12) -WAIHA: 81% (2 jr) -CHD: 40% (2 jr) Steroïden ↓ 50% in cum. dosis+ duur behandeling (gemidd) Geen ernstige RTX-gerelateerde bijwerkingen of infecties
Berentsen 2010 [189]	-Prospectieve klinische studie (C) -Follow-up: > 66 mnd	29 Koude AIHA (CHD)	RTX + FLUDA	-CR: 21% -PR: 55% -NR: 24% Responsduur: 66 mnd (mediaan) Hematologische toxiciteit graad 3-4: 41% van patiënten

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
Peñalver 2010 [190]	-Retrospectieve klinische studie (C) -Follow-up: > 19 mnd	36 - Koude en warme AIHA - Refractair (n=31) - Ernstig (n=5) - Splenectomie ondergaan (n=13)	RTX 375 mg/m ² /wk gedurende 1-6 wkn + comedatie (80% patiënten ged. 4 wkn)	OR: 77% CR: 61% PR: 16% -Tijd tot respons: 3 wkn (mediaan) -Max. respons: na 10 wkn (mediaan) -Duur remissie: 19 mnd (mediaan) -Geen verschil tussen koude en warme AIHA, voorbehandeling, splenectomie of oorzaak ziekte
Bussone 2009 [191]	-Retrospectieve klinische studie (C) -Follow-up: 21 mnd (gemidd)	27 - Warme AIHA - Primair (n=17) - Secundair (n=10) - Splenectomie ondergaan (n=6)		-OR; 93% -CR: 30% -PR: 63% -NR: 7 % Na follow-up (20,9 mnd) -72% in remissie -20% relaps Herhandeling relaps: 60% resultaat RTX-gerelateerde ernstige neutropenie: n=1
Dierickx 2009 [174]	-Retrospectieve klinische studie (C) -Follow-up: 15 mnd (mediaan)	53 - Koude en warme AIHA - Splenectomie ondergaan: 19%	-RTX 375 mg/m ² /wk eenmalig (n=44) -RTX 375 mg/m ² /wk: meerdere malen (n=9)	OR: 79% CR: 47% PR: 32% EFS -72% (1 jr) -56% (2 jr) Geen verschil tussen koude en warme AIHA, voorbehandeling, splenectomie of oorzaak ziekte
Berentsen 2006 [186]	-Retrospectieve klinische studie (C)	86 - Koude' AIHA (CHD)	Groep 1: RTX (n=40) Groep 2: RTX + INF- α of FLUDA (n=12)	Groep 1: -CR 5% -PR: 53% -NR: 42% Groep 2: -CR 25% -PR: 42% -NR: 33%
Barros 2010 [192]	-Review van 14 kleine prospectieve en retrospectieve	139 (14 kinderen) - Warme AIHA - Primaire en	RTX 375 mg/m ² /wk gedurende 2-8 wkn (variërend per studie)	CR: 25 – 100% Geen ernstige RTX-gerelateerde bijwerkingen

Auteur/jaar [ref]	Design plus follow-up (niveau studie)	Aantal patiënten /kenmerken	Rituximab dosis /overige medicatie	Resultaten
	cohort studies (C)	secundaire AIHA		
CHD: Cold Hemagglutinin Disease AIHA: Auto Immuun Hemolytische Anemie EFS: progressievrije overleving CR: complete respons ($> 150 \times 10^9/L$) OR: overall respons ($> 50 \times 10^9/L$)			RTX: rituximab FLUDA: fludarabine RFS: Relapse Free Survival PR: partiële respons ($50 - 150 \times 10^9/L$) NR: geen respons	INF- α : interferon- α

Klinisch onderzoek

Klinische studies

Er zijn publicaties over zes klinische studies, waarvan er twee prospectief maar niet gerandomiseerd en gecontroleerd zijn, naar de toepassing van rituximab bij autoimmuun hemolytische anemie (zie **tabel 7**). De patiënten hebben primaire (idiopathische) of secundaire AIHA, zowel 'warme' (WAIHA) als de 'koude' vorm (CHD).

De resultaten van deze studies laten zien dat rituximab in combinatie met corticosteroiden effectief kan zijn in het bereiken van een normalisatie van de hemoglobinespiegels. Een prospectieve studie toont zelfs werkzaamheid aan van een lage dosis rituximab (100 mg/week x 4).¹⁸⁸ Een beperking van de studies is onduidelijkheid over de refractaire status van de geïncludeerde patiënten en of ze splenectomie hebben ondergaan, dan wel hier een contra-indicatie voor hebben. Geen van de studies is met goede controles uitgevoerd. Het algemene beeld van de studies laat zien dat rituximab bij WAIHA, in combinatie met corticosteroiden, een respons laat zien van minimaal 60%. Tijdens de studies werden geen toename van infecties of andere ongunstige effecten gezien ten gevolge van de behandeling met rituximab.

De resultaten van behandeling met rituximab bij 'koude' AIHA (CHD) blijken in twee prospectieve studies gemiddeld lager te liggen dan bij WAIHA.^{186,188} Ook rapporteren Berentsen et al. bij een aanzienlijk aantal CHD patiënten ernstige bijwerkingen.¹⁸⁹ Combinatie van rituximab met chemotherapeutica leidt tot hogere responspercentages bij CHD.^{186,189} In twee retrospectieve studies rapporteren de onderzoekers geen verschil in werkzaamheid van rituximab bij WAIHA en bij CHD.^{174,190}

Systematische reviews

Barros et al. hebben op basis van veertien kleine cohort studies de resultaten van behandeling met rituximab bij 'warme' AIHA in kaart gebracht.¹⁹² Uit de 14 geïdentificeerde studies (waarvan 7 prospectieve studies) blijkt dat 60% van de patiënten reageert op rituximab. De resultaten van de studies hebben een beperkte bewijskracht omdat het geen RCT's zijn en het om kleine patiëntaantallen gaat. Daarnaast zijn de geïncludeerde patiënten niet homogeen (primair en secundair) en is niet duidelijk of splenectomie heeft plaatsgevonden dan wel of er contra-indicaties waren voor splenectomie.

Conclusie werkzaamheid rituximab bij refractaire AIHA

- Op grond van de gepubliceerde studies is er een beperkte hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit (bewijsniveau C) dat rituximab werkzaam is bij 'warme' AIHA.
- Het bewijs voor de werkzaamheid van rituximab als eerstelijnsbehandeling (na conservatief beleid) bij 'koude' AIHA of Cold Agglutinin Disease is zeer beperkt qua omvang en van lage kwaliteit.

3.g.3. Conclusie duiding pakket rituximab bij AIHA

Is er enig ander geneesmiddel in Nederland geregistreerd voor AIHA?

Cyclofosfamide en azathioprine zijn geregistreerd voor autoimmuun hemolytische anemie. Bij de behandeling van de 'warme' variant van AIHA geven de behandelrichtlijnen van de academische centra deze geneesmiddelen een plaats na rituximab.¹⁸⁷ Voor de 'koude' variant van AIHA vormt off-label toepassing van rituximab de enige medicamenteuze therapie, met uitzondering van cyclofosfamide als tweedelijnsbehandeling voor ernstig persistent hemolyse.¹⁸⁷

Eindconclusie

Er is een beperkte hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij 'warme' AIHA (WAIHA). In Nederland komen ongeveer 47 patiënten met WAIHA per jaar in aanmerking

voor behandeling met rituximab. Op basis van dit bewijs en het beschikbaar zijn van de geregistreerde alternatieven cyclofosfamide en azathioprine na falen op of contra-indicaties voor splenectomie, stelt de WAR vast dat de toepassing van rituximab bij WAIHA niet tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

Er is een zeer beperkte hoeveelheid bewijs van lage kwaliteit voor de werkzaamheid van rituximab bij 'koude' AIHA. In Nederland komen ongeveer 13 patiënten met 'koude' AIHA per jaar in aanmerking voor behandeling met rituximab. Op basis van het zeer kleine aantal patiënten met deze vorm van AIHA en het feit dat rituximab de eerstelijns medicamenteuze behandeling vormt, stelt de WAR vast dat de toepassing van rituximab bij 'koude' AIHA tot verzekerde geneeskundige zorg behoort.

4 Conclusie beoordeling off-label indicaties rituximab

In onderstaande **tabel 8** zijn per aandoening uitkomsten voor elk van de van toepassing zijnde criteria weergegeven.

Tabel 8 Prevalentie van auto-immuun aandoeningen en bewijs* van werkzaamheid off-label toepassingen rituximab

	Refractaire SLE	Refractaire LN	Refractaire pSS	Refractaire AAV	crITP	Refractaire TTP	Refractaire AIHA
Aantal patiënten in Nederland	34 – 87	103	onbekend	65 -115	87	15	47 (warme) 13 (koude)
< dan 1:150.000	JA	JA	JA/NEE	GRENS	JA	JA	JA
Bewijs - Aantal onderzochte patiënten in studies	> 1000	> 800	~250	> 700	~1000	~240	~400
Bewijs - Kwaliteit** van gevonden bewijs* (studiedesign, representativiteit studiepopulatie)	laag	laag	matig	matig	onvoldoende	laag	laag
Geregistreerde alternatieven	NEE	NEE	NEE	NEE	romiplostim	splenectomie	CYC+AZA
Off-label toegepaste alternatieven						ciclosporine A vincristine	danazol MMF plasmaferese ciclosporine A alemtuzumab MTX ATC
Protocollaire borging beroepsgroep	JA	JA	NEE	JA	JA	JA	JA
Advies WAR over verzekerde zorg:	JA§	JA§	NEE	‡	NEE	NEE	NEE (warme AIHA) JA (koude AIHA)

* Bij de beoordeling van de werkzaamheid van een geneesmiddel betreft het CVZ de kwaliteit van het aanwezige bewijs (studiedesign, uitvoering en representativiteit van studies in relatie tot behandelbeleid en patiënten) en de omvang van het bewijs (aantal onderzochte patiënten en de grootte van het gevonden effect).

** Voor studiedesign gelden de volgende indelingen (mits studiepopulatie voldoende groot is en representatief):

1 studie niveau A1: hoge kwaliteit bewijs

1 studie niveau A2 of 2 studies niveau B: matige kwaliteit bewijs

1 studie niveau B: lage kwaliteit bewijs

1 studie niveau C: zeer lage kwaliteit bewijs
§ Onder voorwaarden van registratie van patiënten
‡ De WAR neemt geen standpunt in of deze indicatie verzekerde zorg is omdat momenteel een registratie-aanvraag in behandeling is bij EMA (European Medicines Agency)

5 Afkortingen

AAV	ANCA geassocieerde vasculitis
ACR	American College of Rheumatology
AIHA	Autoimmuun Hemolytische Anemie
ANA	Antinucleaire antistoffen
ANCA	Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen
ASH	American Society of Hematology
ATC	Anti Thymocyten Globuline
AZA	azathioprine
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
CHD	Cold Hemagglutinin Disease ('koude' AIHA)
CSS	Churg-Strauss Syndroom of eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA)
CYC	cyclofosfamide
EGPA	eosinofiele granulomatose met polyangiitis
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EULAR	European League Against Rheumatism
HCQ	hydroxychloroquine
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
ITP	Idiopathische Thrombocytopenische Purpura of Immuun Thrombocytopenie
LN	Lupus Nefritis
MMF	mycofenolaat mofetil
MPA	Microscopische polyangiitis
MTX	methotrexaat
NVvH	Nederlandse Vereniging voor Hematologie
RTX	rituximab
SLE	Systemische Lupus Erythematosus
SLEDAI	SLE Disease Activity Index
SS	Syndroom van Sjögren
TPO	thrombopoëetine
TTP	Thrombotische Thrombocytopenische Purpura
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad van het CVZ
WG	Wegener's Granulomatosis (ziekte van Wegener) of granulomatose met polyangiitis (GPA)

6 Literatuur

1. College voor Zorgverzekeringen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Rapportnr. 254.
2. CBS Bevolkingsteller. 15 januari 2013. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/cijfers/extra/bevolkingsteller.htm>
3. Kallenberg CGM. Anti-B-celtherapie bij systemische lupus erythematoses (SLE). Nederlands Tijdschrift voor Rheumatologie 2008;3:21-26.
4. D'Cruz DP, Khamashta M, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007;369:587-596.
5. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2008;358:929-939.
6. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic options. Lupus 2010;19(5):557-574.
7. van Tellingen A, Voskuyl AE, Vervloet MG et al; Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. Neth J Med. 2012 May;70(4):199-207.
8. Austin HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. Lupus 1998;7:618-621.
9. Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999;10:413-424.
10. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10 year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine 2003;82:299-308.
11. Perosa F, Favoino E, Caragnano MA, Prete M, Dammacco F. CD20: a target antigen for immunotherapy of autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2005;4:526-31.
12. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. Nature Immunol 2001;2:764-6.
13. Renaudineau Y, Pers JO, Bendaoud B, Jamin C, Youinou P. Dysfunctional B cells in systemic lupus

- erythematosus. *Autoimmun Rev* 2004;3:516–23.
14. Anolik JH. B cell biology and dysfunction in SLE. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007;65(3):182-186.
 15. Sabahi R, Anolik H. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2006;66(15):1933-1948.
 16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–1277.
 17. Campbell R Jr, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systematic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis & Rheumatism* 2008;59(4):458-464.
 18. Ippolito A, Petri M. An update of mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl. 51):S72-S79.
 19. Bernatsky, S, Boivin, JF, Joseph, L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2250–2257.
 20. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869-874.
 21. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308-318.
 22. Bertias 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.
 23. Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25: 1501-14.
 24. College voor zorgverzekeringen. Kostenprognose belimumab (Benlysta®). 20 augustus 2012. <http://www.cvz.nl/hetcvz/zoeken?query=belimumab>
 25. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1215-26.
 26. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011; 20(7): 709-16.
 27. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized , double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):222-233.
 28. Lan L, Han F, Chen Jh. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2012; 13(9): 731-44.
 29. Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2010;29:707-716.
 30. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-776.
 31. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AIR registry. *Arthritis Rheum* 2010. DOI 10.1002/art.27541.
 32. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(4): 468-76.
 33. Pinto LF, Velasquez CJ, Prieto C, et al. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20(11): 1219-26.
 34. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007;66:470-475.
 35. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(10):2673-2677.
 36. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology* 2005;44:1542-1545.
 37. Vigna-Perez A, Hernández-Castro B, Pareded-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8(3):R83-91.
 38. Gunnarson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, et al. Histopathologic and clinical outcomes of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis&Rheumatism* 2007;56(4):1263-1271.
 39. Sutter JA, Kwan-Morley J, Dunham J et al. A longitudinal analysis of SLE patients treated with rituximab (anti-CD20): factors associated with B lymphocyte recovery. *Clin. Immunol* 2008; 126(3):282-290.
 40. Tamimoto Y, Horiuchi T, Tsukamoto H et al. A dose-escalation study of rituximab for treatment of systemic lupus erythematosus and Evans' syndrome: immunological analysis of B cells, T cells and

- cytokines. *Rheumatology* 2008; 47(6):821-827.
41. Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-587.
 42. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3717-3723.
 43. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol. Dial. Transplant* 2011; 26(12):3987-3992.
 44. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011; 13(3):R75.
 45. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR et al. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology* 2011; 50(8):1401-1408.
 46. Vital EM, Dass S, Buch MH et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10):3038-3047.
 47. Arce-Salinas CA, Rodriguez-Garcia F, Gomez-Vargas JI. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol Int* 2012; 32(5): 1245-9.
 48. Catapano F, Chaudry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010. doi: 10.1093.ndt/gfq256.
 49. Lateef A, Lahiri M, Teng GG, et al. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus* 2010;19:765-770.
 50. Lateef A, Petri M. Biologicals in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010. DOI:10.1097/BOR.0b013e32833b475e.
 51. Sanz I, Lee FE-H. B Cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:326-337.
 52. Looney RJ. B cell-targeted therapies for systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2010;70(5):529-540.
 53. Summary Product Characteristics MabThera®.
 54. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al. B cell depletion therapy in refractory systemic lupus erythematosus: Long term follow up and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2006;65:942-945.
 55. Smith KGC, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-2982.
 56. Galarza C, Valencia D, Tobon GJ, et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:124-128.
 57. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC et al. Repeated B cell depletion in treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1259-1262.
 58. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2007;17:191-197.
 59. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:330-334.
 60. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:176-182.
 61. Gottenberg J-E, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913-920.
 62. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010;19:213-219.
 63. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:826-833.
 64. Lu TYT, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at university college London hospital: the first fifty patients. *Arthritis & Rheumatism* 2009;61(4):482-487.
 65. Pego-Reigosa JM, Lu TYT, Fontanillo MF, et al. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology* 2010;49:691-696.
 66. Reynolds JA, Toescu V, Yee CS, et al. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus* 2009;18:67-73.
 67. Gillis JZ, Dall'Era M, Gross A, et al. Six refractory lupus patients treated with rituxima: a case series. *Arthritis&Rheumatism* 2007;57(3):538-542.
 68. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. Rituximab infusion-related adverse event rates are lower in patients with systemic lupus erythematosus than in those with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(6): 1148-52.

69. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport belimumab (Benlysta®). 20 augustus 2012. <http://www.cvz.nl/hetcvz/zoeken?query=belimumab>
70. Donadio JV Jr, Hart GM, Bergstralh, et al. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995;4:109-115.
71. Houssiau FA, Vanconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-64.
72. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250.
73. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2963-9.
74. Lightstone L. Lupus nephritis: where are we now? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:252-256.
75. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797-808.
76. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012; 11(5): 357-64.
77. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas M-J, et al. Rituximab therapy in lupus nephritis: current clinical evidence. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011. DOI 10.1007/s12016-010-8205-3.
78. Weidenbusch M, Rommele C, Schrotte A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 106-11.
79. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand. *Arthritis&Rheumatism* 2005;52(2):501-503.
80. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2157-2160.
81. Furie R, Looney RJ, Bovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized double-blind phase III LUNAR study. *Arthritis Rheum* 2009;60 (Suppl 1):S249.
82. Bosch X. Rituximab in ANCA vasculitis and lupus: bittersweet results. *Nature Reviews Nephrology* 2010;6:137-138.
83. Favas C, Isenberg DA. B-cell-depletion therapy in SLE: what are the current prospects for its acceptance? *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:711-716.
84. Li EK, Tam LS, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009;48:892-898.
85. Van de Merwe JP. Syndroom van Sjögren. *Ned tijdschr Allergie* 2001;3:120-125.
86. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-331.
87. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology. Pathogenesis, diagnosis and management. *Australian Dental Journal* 2010;55(1 Suppl):39-47.
88. Hansen A, Odendahl M, Reiter K, Jacobi AM, Feist E, Scholze J, et al. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2160-71.
89. Daridon C, Guerrier T, Devauchelle V, Saraux A, Pers JO, Youinou P. Polarization of B effector cells in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2007;6:427-31.
90. Le Pottier L, Devauchelle V, Pers JO, Jamin C, Youinou P. The mosaic of B-cell subsets (with special emphasis on primary Sjögren's syndrome). *Autoimmun Rev* 2007;6:149-54.
91. Pers JO, Le Pottier L, Devauchelle V, Saraux A, Youinou P. B lymphocytes in Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne* 2008;29:1000-6.
92. Le Pottier L, Devauchelle V, Fautrel A, Daridon C, Saraux A, Youinou P, et al. Ectopic germinal centers are rare in Sjögren's syndrome salivary glands and do not exclude autoreactive B cells. *J Immunol* 2009;15:3540-7.
93. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
94. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, et al. Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1):1-4.
95. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJR, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2009;48:1077-1082.
96. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *Jama* 2010;394(4):452-460.
97. Tobón GJ, Saraux A, Pers J-O, et al. Emerging biotherapies for Sjögren's syndrome. *Expert Opin Emerging Drugs* 2010;15(2):269-282.
98. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, et al. Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1):1-4.

99. SmPC pilocarpine Salagen®
100. Slee, P.H.Th.J., Medicamenteuze behandeling van primair syndroom van Sjögren, Geneesmiddelenbulletin, nr. 9, jaargang 46, 21 september 2012, pp 97-101.
101. Mekinian A, Ravaud P, Larroche C, et al. Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjogren's syndrome: results from the AIR registry. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(2): 208-12.
102. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjogren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(1): 84-7.
103. Gottenberg JE, Gottenberg JE, Cinquetti G, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2012; aheadofprint Dec 21.
104. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1541-1544.
105. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis&Rheumatism* 2010;62(4):960-968.
106. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, et al. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology* 2004;43:1050-1053.
107. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-2750.
108. Meijer JM, Pijpe J, Vissink A, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. *Ann Rheym Dis* 2009;68:284-285.
109. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913-920.
110. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:351-357.
111. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis&Rheumatism* 2007;57(2):310-317.
112. Galarza C, Valencia D, Tobón GJ, et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008;34:124-128.
113. Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(1): 6-12.
114. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103-1109.
115. Vamvakopoulos J, Savage CO, Harper L. ANCA-associated vasculitis-lessons from the adult literature. *Pediatr Nephrol* 2010;25(8):1397-1407.
116. Lamrecht P, Holle J, Gross WL. Update on clinical, pathophysiological and therapeutic aspects in ANCA-associated vasculitides. *Current Drug Discovery Technologies* 2009;6:241-251.
117. Erwig LP, Savage COS. ANCA-associated vasculitides: advances in pathophysiology and treatment. *The Netherlands Journal of Medicine* 2010;68(2):62-66.
118. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2007;298(6):655-669.
119. Chen M, Kallenberg CGM. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:A293-A298.
120. Jayne D. Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis. *APMIS* 2009;117(Suppl 127):3-9
121. Hellmich B. Update on the management of systematic vasculitis: what did we learn in 2009? *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl 57):S98-S103.
122. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):310-317.
123. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007;46:1615-1616.
124. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Cohen Tervaert JW, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
125. WGET Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.
126. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
127. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B, Heller M, Gross WL. An

- interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-1032.
128. de Groot K, Adu D, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;10:2018-2027.
 129. Cohen Tervaert JW, Stegeman CA. Behandeling van patiënten met de ziekte van Wegener, dan wel ANCA-geassocieerde vasculitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(46):2265-2267.
 130. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *New Engl J Med* 2003;349:36-44.
 131. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2008;359:2790-2803.
 132. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-220.
 133. Stone JH, Merkel PA, Siera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *New Engl J Med* 2010;363:332-232.
 134. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):310-317.
 135. Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(1): 15-23.
 136. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(4): 634-43.
 137. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *Journal of Internal Medicine* 2005;257:540-548.
 138. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis&Rheumatism* 2005;52(1):262-268.
 139. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte B, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913-920.
 140. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180-187.
 141. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006;45:1432-1436.
 142. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2006;65:853-858.
 143. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, et al. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(Suppl 44):S23-S27.
 144. Henes JC, Frits J, Koch S, et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis—additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol* 2007;26:1711-1715.
 145. Roccatello D, Baldovino S, Alpa M, et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl 49):S68-S72.
 146. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol* 2008;35:2017-2023.
 147. Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis&Rheumatism* 2009;60(5):1540-1547.
 148. Lovric S, Erdbruegger U, Kümpers P, et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:179-185.
 149. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis&Rheumatism* 2009;60(7):2156-2168.
 150. Smith KGC, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis&Rheumatism* 2006;54(9):2970-2982.
 151. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(9): 2865-71.
 152. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, et al. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol* 2012; 76(4): 411-20.
 153. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(11): 3760-9.
 154. Wendt M, Gunnarsson I, Bratt J, et al. Rituximab in relapsing or refractory ANCA-associated vasculitis: a case series of 16 patients. *Scand J Rheumatol* 2012; 41(2): 116-9.
 155. Joshi L, Lightman SL, Salama AD, et al. Rituximab in refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis:

- PR3 titers may predict relapse, but repeat treatment can be effective. *Ophthalmology* 2011; 118(12): 2498-503.
156. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(8): 1394-400.
 157. Gregersen J, Gregersen J, Chaudhry A, et al. Rituximab for ANCA-associated vasculitis in the setting of severe infection. *Scand J Rheumatol* 2013; aheadofprint Jan 3.
 158. Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(1): 15-23.
 159. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German registry (GRAID). *J Rheumatol* 2012; 39(11): 2153-6.
 160. College voor Zorgverzekeringen. Beoordelingsrapport etanercept (Enbrel®) bij de indicaties ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener. 28 september 2009.
 161. College voor Zorgverzekeringen. Beoordelingsrapport adalimumab (Humira®) bij de indicaties ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener. 24 augustus 2009.
 162. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Recommendations of the American Society of Hematology. *Ann Intern Med.* 1997;126:319-326.
 163. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 Evidencebased Practice Guideline For Immune Thrombocytopenia. *Blood.* 2011 Apr 21;117(16):4190- 207.
 164. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-2393.
 165. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospectief study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003;122(6):966-974.
 166. Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2377-2383.
 167. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83; 83-89
 168. College voor zorgverzekeringen. FT-rapport en CFH-rapport 09/15 romipostim (Nplate®). 2009
 169. Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990;4(1):179-191.
 170. Nederlandse richtlijn voor de diagnose en behandeling van immuun trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. 25 januari 2013. <http://www.hematologienederland.nl/node/924>
 171. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012 Feb 9;119(6):1356-62. doi: 10.1182/blood-2011-08-374777. Epub 2012 Jan 5.
 172. Hasan A, Michel M, Patel V, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Leonard JP, Bussel J. Repeated courses of MabThera in chronic ITP: Three different regimes. *Am J Hematol.* 2009; 661-665.
 173. Perrotta A. Re-treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with MabThera: literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:97-100.
 174. Dierickx D, Verhoef G, van Hoof A et al. MabThera in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospectief multicentric study. *J Intern Med;* 2009; 266; 484-491.
 175. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA et al. Systematic Review: Efficacy and safety of MabThera for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine;* 2007;146;1:25-34
 176. Zwaginga JJ, Van der Holt R, Biemond BJ et al. Interim Analysis on a Dutch HOVON Multicenter Randomized Open Label Phase II Trial on 3 MabThera Dosing Schemes In Chronic ITP Patients: *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2010; 116: 2514.
 177. Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. MabThera before splenectomy in adults with primair idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):386- 98.
 178. Zaja F, Baccarani M, Mazza P. Dexamethasone plus MabThera yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primair immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010 Feb 3. [Epub ahead of print]
 179. Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) richtlijn. Werkgroep niet-oncologische hematologie Nederlandse Vereniging voor Hematologie. 25 augustus 2009 (geëvalueerd op 27 januari 2011); addendum 8 februari 2011. <http://www.hematologienederland.nl/node/345>
 180. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991 8;325:393-7.
 181. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice -Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *J.Clin. Apheresis,* 2007;22:106-175.
 182. Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK et al. Hook CC. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic

- thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. Eur J Haematol. 2009 Oct;83(4):365-72.
183. Tun NM, Villani GM. Efficacy of MabThera in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. J Thromb Thrombolysis 2012;34:347-359.
 184. George JN, Woodson RD, Kiss JE et al. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. J Clin Apher 2006;Apr;21(1):49-56.
 185. Scully M, McDonald V, Cavenagh J. et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of MabThera with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2011 Aug 18;118(7):1746-53.
 186. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006;91(4):460-6.
 187. Leids Universitair Medisch Centrum. Hematologieklaapper. Hemolytische anemie/auto-immuun hemolytische anemie. Maart 2013. www.hematologieklaapper.nl
 188. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012 Apr 19;119(16):3691-7.
 189. Berentsen S, Randen U, Vagan AM et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and MabThera combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010;116(17):3180-3184.
 190. Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martin JL et al. Multi-institutional Retrospective Study on the use of rituximab in refractory AIHA. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. Ann Hematol 2010 Nov;89(11):1073-80.
 191. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: a retrospectief analysis of 27 cases. Am J Hematol 2009; 84(3); 153-157.
 192. Barros MMO et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. Transf Med Rev 2010; 24(3); 195 – 210.
 193. van Vollenhoven RF, Seddighzadeh M, Jacobsen S et al. An estimate of the proportion of patients with SLE receiving off-label treatment with rituximab in European countries. Ann Rheum Dis 2012; 71(Suppl3): 539.
 194. van Vollenhoven RF, Mild M, Dörner T et al. Off-label use of rituximab for SLE in Europe: a comparisons to patients treated with conventional immunosuppressive medications Ann Rheum Dis 2012; 72(Suppl3). <http://www.abstracts2view.com/eular/>

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 29 juli 2013.

Bijlage 1

Rituximab (Mabthera®) SmPC

MabThera® is geïndiceerd voor volwassenen bij de volgende indicaties:

Non-Hodgkin lymfoom (NHL)

MabThera® is geïndiceerd voor de behandeling van nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met chemotherapie.

MabThera® onderhoudstherapie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie.

MabThera® monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie.

MabThera® is in combinatie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon) chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met CD20 positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom.

Chronische lymfatische leukemie (CLL)

MabThera® is in combinatie met chemotherapie geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die eerder zijn behandeld met monoklonale antilichamen waaronder Mabthera, of patiënten refractair voor eerdere behandeling met MabThera® plus chemotherapie.

Reumatoïde artritis

MabThera® in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën.

Er is aangetoond dat MabThera® de progressiesnelheid van gewrichtsschade remt, wat gemeten is door middel van röntgenonderzoek, en de fysieke functie verbetert wanneer het gegeven wordt in combinatie met methotrexaat.

Positive Opinion CHMP

Op 21 maart 2013 heeft de CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) een positieve opinie vastgesteld over uitbreiding van de geregistreerde indicaties van het geneesmiddel rituximab (MabThera®). De CHMP heeft de volgende nieuwe indicaties vastgesteld:

- Granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis.

Rituximab, in combinatie met glucocorticosteroiden, is geïndiceerd voor de inductie van remissie in volwassen patiënten met ernstige, actieve granulomatose met polyangiitis (Wegener's) (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA).

Bron:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/smops/Positive/human_smop_000489.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human