



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024009556

Datum 27 maart 2024
Betreft Pakketadvies deucravacitinib (Sotyktu®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

K. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2024009556

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij ontvangt u het pakketadvies betreffende deucravacitinib (Sotyktu®) bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van deucravacitinib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie

Deucravacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen, die in aanmerking komen voor systemische behandeling.

Claim registratiehouder

Deucravacitinib heeft, voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van apremilast op grond van een statistisch significant en klinisch relevant betere effectiviteit en kwaliteit van leven.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om deucravacitinib op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling, waarbij orale systemische behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel gecontra-indiceerd is. Uitgaande van een conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit acht het Zorginstituut een prijskorting van 10 - 15% passend. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een

beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹, effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
27 maart 2024

Onze referentie
2024009556

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

De effectiviteit en veiligheid van deucravacitinib zijn onderzocht in 2 multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en apremilast-gecontroleerde fase 3 studies bij patiënten van ≥ 18 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis, die in aanmerking kwamen voor systemische behandeling of fototherapie. In totaal werden 1686 patiënten geïncludeerd. Bij het bepalen van de relatieve effectiviteit van deucravacitinib ten opzichte van apremilast op de cruciale uitkomst 'ernst van de ziekte' is uitgegaan van het bereiken van 90% reductie in PASI-score (PASI 90) en het bereiken van een sPGA-score van 0 of 1 (sPGA 0/1).⁶ Het relatieve effect in beide studies is vergelijkbaar. Het effect van deucravacitinib hield aan tot 52 weken. In beide studies bereikten klinisch relevant meer patiënten deze cruciale uitkomstmaat bij behandeling met deucravacitinib vergeleken met apremilast. Vergeleken met apremilast resulteerde behandeling met deucravacitinib ook bij bijna twee keer zoveel patiënten in een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven.

Behandeling met deucravacitinib leidt vergeleken met apremilast tot een mogelijke afname in de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten. Dit verschil is echter niet statistisch significant. Het aantal events in beide behandelarmen is daarnaast zeer laag. Het percentage patiënten dat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten was bij behandeling met deucravacitinib lager dan bij behandeling met apremilast. De meest voorkomende bijwerking van deucravacitinib waren infecties.

Deucravacitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling waarbij orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel gecontra-indiceerd is. Deucravacitinib heeft vergeleken met apremilast therapeutische meerwaarde.

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁶ Het effect op de cruciale uitkomst 'ernst van de ziekte' werd bepaald door respectievelijk het bereiken van 90% afname in Psoriasis Area and Severity Index (PASI 90) en het bereiken van een static Physician Global Assessment-score van 0 of 1 (sPGA 0/1). De PASI-score is een samengestelde, gewogen maat om de ernst van psoriasis en het daardoor aangedane lichaamsoppervlak te objectiveren. De CHMP-richtlijn ziet verbetering van >90% op PASI als het beste bewijs van effectiviteit. Een PGA-score wordt in de dagelijkse praktijk gebruikt om de ernst van de ziekte te bepalen en het effect van behandeling te evalueren. De CHMP-richtlijn noemt hiervoor geen klinische relevantiegrens. sPGA 0/1 wordt echter zowel in klinische onderzoeken als in de dagelijkse praktijk (Nederlandse beroepsgroep) als behandelingsucces gedefinieerd.

In de richtlijn 'Psoriasis' van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is de plaats van deucravacitinib nog niet vastgesteld. In het kader van de voorliggende beoordeling heeft de NVDV daarom dienaangaande een voorlopig 'Standpunt' uitgewerkt.⁷ Omdat deucravacitinib bij directe vergelijking in twee gerandomiseerde klinische studies qua effectiviteit beter lijkt dan apremilast, maar *head-to-head* studies met biologicals nog ontbreken, wordt daarin aanbevolen om bij de plaatsbepaling van deucravacitinib dezelfde voorwaarden te hanteren als voor het voorschrijven van apremilast. Deze plaatsbepaling is strikter dan het eerstelijnslabel van deucravacitinib, zoals goedgekeurd door de EMA. De beroepsgroep beveelt aan om deucravacitinib voor te schrijven ter behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen wanneer orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat of methotrexaat) gecontra-indiceerd is. Dit laatste is het geval bij een inadequate respons, het niet bereiken van behandelingsucces, een nieuwe contra-indicatie, intolerantie en/of bijwerkingen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
27 maart 2024

Onze referentie
2024009556

Budgetimpact

Het Zorginstituut schat dat in het derde jaar na marktintroductie sprake zal zijn van een marktpenetratie van 97%, en dat dan 652 patiënten behandeld zullen worden met deucravacitinib wanneer de plaats van apremilast als uitgangspunt wordt genomen. De kosten per patiënt per jaar zullen €9.736 bedragen. De totale kosten van deucravacitinib komen uit op €6,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. Rekening houdend met substitutie van apremilast zal gebruik van deucravacitinib bij deze patiënten in het derde jaar gepaard gaan met meerkosten, die geraamd worden op €1,2 miljoen. Hierbij is uitgegaan van de apotheekkoopprijs (AIP) van apremilast. De daadwerkelijke nettoprijs is volgens het Zorginstituut echter lager als gevolg van prijskortingen. Daarnaast bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat uiteindelijk met deucravacitinib behandeld wordt. Het is ook niet uit te sluiten dat wegens minder (toxische) bijwerkingen en een hogere effectiviteit dan apremilast al in jaar 2 (aanzienlijk) meer dan 75% van de patiënten met deucravacitinib behandeld zullen worden. Op langere termijn dient rekening gehouden te worden met een mogelijk verloop van het patent van apremilast in 2028.

Kosteneffectiviteit

De farmaco-economische analyse is van voldoende kwaliteit en de uitkomsten kunnen gebruikt worden bij de besluitvorming. De registratiehouder rapporteert een ICER van €31.665 per gewonnen QALY voor deucravacitinib in vergelijking met apremilast. Er bestaat echter grote onzekerheid over de betrouwbaarheid en consistentie van de uitkomsten betreffende kwaliteit van leven, die daaraan ten grondslag liggen. Dat geldt eveneens voor de representativiteit van specifieke zorgkosten die niet berusten op in Nederland gangbare prijzen maar op prijzen in het Verenigd Koninkrijk, en volgens het Zorginstituut te hoog zijn ingeschat. Met name om deze redenen acht het Zorginstituut een conservatievere berekening meer realistisch. Dit resulteert in een ICER range van €40.789 - €71.381 per gewonnen QALY. Hierbij zijn de kosten voor best ondersteunende zorg (BOZ) met 50% gereduceerd. Wat betreft de uitkomsten betreffende kwaliteit van leven zijn voor berekening van de ondergrens van de ICER-range de data aangehouden uit de basecase analyse van de registratiehouder, en voor de bovengrens de originele

⁷ Het Standpunt 'Voorschrijven deucravacitinib bij volwassenen met matige tot ernstige psoriasis'. Dit standpunt is nog niet gepubliceerd, maar zal in 2024 wel worden opgenomen in de NVDV-richtlijn 'Psoriasis'.

data uit de twee studies. Op basis van de ICER-range zou de prijs van deucravacitinib met 10 – 15% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €20.000/QALY te blijven, die correleert met de door het Zorginstituut voor matige tot ernstige plaque psoriasis berekende ziektelast.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
27 maart 2024

Onze referentie
2024009556

Eindconclusie

Deucravacitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft vergeleken met apremilast therapeutische meerwaarde. Het Zorginstituut ondersteunt de plaatsbepaling van de NVDV voor deucravacitinib, en adviseert u dienovereenkomstig om deucravacitinib op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling, waarbij orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel (acitretine, ciclosporine, simethyulfumaraat en methotrexaat) gecontraïndiceerd is. Op grond van zijn conservatieve inschatting van de kosteneffectiviteit acht het Zorginstituut een prijskorting van 10 - 15% wenselijk. Bij de prijsonderhandelingen dient te worden overwogen dat de budgetimpact is berekend op grond van de brutoprijs van apremilast, terwijl de daadwerkelijke (netto)prijs lager is als gevolg van prijskortingen, alsmede dat het patent op apremilast vermoedelijk in 2028 verloopt.

Hoogachtend,



Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport deucravacitinib
(Sotyktu®) bij de behandeling van matige tot
ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die
in aanmerking komen voor systemische
behandeling

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 23 januari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022032101
Volgnummer	2023044037
Contactpersoon	Dhr. drs. mr. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 16

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 20

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 27

3.6 Toepasbaarheid 27

3.7 Gebruiksgemak 28

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31

5.1 Oud advies 31

5.2 Nieuw advies 31

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 36

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37

Bijlage 5: Baseline tabel 38

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 39

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 40

Literatuur 43

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
BSA	Lichaamsoppervlak (Body Surface Area)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
JAK	Janus Kinase
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PSSD	Psoriasis Symptoms and Signs Diary
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SD	Standaarddeviatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
sPGA	static Physician's Global Assessment
TYK2	Tyrosinekinase 2 enzym

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van deucravacitinib (Sotyktu®) bij de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling. Deucravacitinib is daarbij vergeleken met apremilast op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van deucravacitinib zijn onderzocht in twee klinische studies (POETYK PSO-1 en POETYK PSO-2) bij patiënten van 18 jaar en ouder met matige tot ernstige plaque psoriasis, die in aanmerking kwamen voor systemische behandeling of fotherapie. Bij het bepalen van de relatieve effectiviteit van deucravacitinib ten opzichte van apremilast op de cruciale uitkomst 'ernst van de ziekte' is het Zorginstituut uitgegaan van het bereiken van 90% afname in *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI 90) en het bereiken van een *static Physician Global Assessment*-score van 0 of 1 (sPGA 0/1). In beide studies bereikten meer patiënten PASI 90 of sPGA 0/1 bij behandeling met deucravacitinib ten opzichte van behandeling met apremilast. Vergeleken met behandeling met apremilast resulteerde behandeling met deucravacitinib bij bijna twee keer zoveel patiënten in een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven, gemeten als het percentage patiënten dat een *Dermatology Life Quality Index*-score van 0 of 1 bereikt.

Behandeling met deucravacitinib leidt vergeleken met behandeling met apremilast mogelijk tot een afname in de incidentie van ernstige ongunstige effecten. Er is geen sprake van een statistisch significant verschil en het aantal events in beide behandelarmen was zeer laag. Het percentage patiënten dat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten was lager bij behandeling met deucravacitinib dan bij behandeling met apremilast. Vanwege het verschil in werkingsmechanisme tussen de twee middelen werd er geen vergelijkbaar veiligheidsprofiel verwacht. De meest voorkomende bijwerking van deucravacitinib waren infecties. Zowel deucravacitinib als apremilast worden oraal toegediend.

Deucravacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling. De claim van de registratiehouder komt overeen met deze plaatsbepaling. De beroepsgroep (NVDV) heeft een 'Standpunt' uitgewerkt waarin wordt aanbevolen om deucravacitinib voor te schrijven ter behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen wanneer orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontra-indiceerd is. Deze plaatsbepaling van de NVDV is smaller dan de geregistreerde indicatie. Omdat dit 'Standpunt' in 2024 zal worden opgenomen in de herziene NVDV-Richtlijn 'Psoriasis', heeft het Zorginstituut deucravacitinib ook dienovereenkomstig beoordeeld.

Deucravacitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling, waarbij orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontra-indiceerd is. Deucravacitinib heeft vergeleken met apremilast therapeutische meerwaarde.

De bespreking van dit rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 22 januari 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van deucravacitinib bij matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>deucravacitinib (Sotyktu®) 6 mg filmomhulde tabletten voor orale toediening</i>
<i>Geregistreerde indicatie:</i> ^[1] Deucravacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen, die in aanmerking komen voor systemische behandeling.
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Deucravacitinib heeft, voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van apremilast op grond van een statistisch significant en klinisch relevant betere effectiviteit en kwaliteit van leven.
<i>Doseringsadvies:</i> ^[1] De aanbevolen dosis is 6 mg, eenmaal daags oraal ingenomen. Als een patiënt na 24 weken behandeling geen verbetering vertoont, moet beëindiging van de behandeling worden overwogen. De respons van de patiënt op de behandeling moet regelmatig beoordeeld worden.
<i>Samenstelling:</i> ^[1] Elke filmomhulde tablet bevat 6 mg deucravacitinib.
<i>Werkingsmechanisme:</i> ^[1] Deucravacitinib is een selectieve remmer van het tyrosinekinase 2 (TYK2)-enzym (TYK2 behoort tot de Janus Kinase (JAK)-familie). Deucravacitinib bindt aan het regulatoire domein van TYK2 en stabiliseert zo een remmende interactie tussen de regulatoire en katalytische domeinen van het enzym. Dit leidt tot een allosterische remming van receptorgemedieerde activatie van TYK2 en de hieruit voortvloeiende functies in cellen. TYK2 medieert de signalering van interleukine-23 (IL-23), interleukine-12 (IL-12) en type I-interferonen (IFN), wat van nature voorkomende cytokines zijn die zijn betrokken bij ontstekings- en immuunreacties. Deucravacitinib remt het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen.
<i>Bijzonderheden:</i> Deucravacitinib is op 23 maart 2023 door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte, waarvan plaque psoriasis de meest voorkomende vorm is (90%). Plaque psoriasis wordt gekenmerkt door rode, scherp begrensde, schilferige plaques. Zij variëren in grootte en kunnen samenvloeien. Jeuk treedt op vooral bij het ontstaan van de plaques. Plaques kunnen voorkomen op verschillende plaatsen op het lichaam: vaak de ellebogen, knieën en de behaarde hoofdhuid.^[2]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

De ernst van de aandoening wordt bepaald door meerdere factoren, namelijk de lokalisatie van de plaques, de uitgebreidheid van de huidafwijkingen en de impact op de kwaliteit van leven. Volgens de richtlijn 'Psoriasis' van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)^[2] is de *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) de meest gebruikte parameter om de ziekteactiviteit van psoriasis te meten. *Health related quality of life* (HRQoL) is een belangrijk aspect van psoriasis; niet alleen bij het definiëren van de ernst van de ziekte maar ook als uitkomstmaat in klinische onderzoeken. *The Dermatology Life Quality Index* (DLQI) is de meest gebruikte score voor het beoordelen van de impact van psoriasis op de HRQoL. Daarnaast wordt de *Physician Global Assessment* (PGA)-score in de dagelijkse praktijk gebruikt om de ernst van de ziekte te bepalen en het effect van behandeling te evalueren. Er zijn meerdere soorten PGA's in gebruik. Een PGA-score van 3 of meer betekent gewoonlijk dat er sprake is van matige tot ernstige psoriasis en dat dat een indicatie is voor systemische behandeling.

In de NVDV richtlijn wordt beschreven dat er internationaal een bij voorkeur dichotome definitie van de ernst van de ziekte wordt gehanteerd: 1) milde tot matige psoriasis die adequaat kan worden gecontroleerd met topicale therapie alleen en 2) matige tot ernstige psoriasis waarvoor lichttherapie of systemische therapie (inclusief biologics) nodig is voor adequate ziektecontrole. In een meer kwantitatieve beschrijving van de ernst van de aandoening wordt *milde* psoriasis gedefinieerd als lichaamsoppervlak BSA 0-5%, zonder aangedane speciale gebieden en met een DLQI <5; *matig* als lichaamsoppervlak BSA 5-10% of speciale aangedane gebieden; of BSA 1-5% en DLQI 5-10; en *ernstig* als lichaamsoppervlak BSA >10% of speciale gebieden aangedaan; of lichaamsoppervlak BSA 5-10% en DLQI >10.^[2]

De CHMP-richtlijn voor klinisch onderzoek naar geneesmiddelen voor de behandeling van psoriasis^[3] definieert matig-ernstige psoriasis als volgt:

- patiënt heeft gefaald op topicale behandeling
- >10% van lichaamsoppervlakte aangedaan (BSA) of
- PASI 10 tot 20
- PGA 'matig tot ernstig' (op 6-of 7-puntsschaal)
- eventueel dikke laesies in moeilijk behandelbare gebieden (b.v. palmo-plantair) met <10% BSA

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

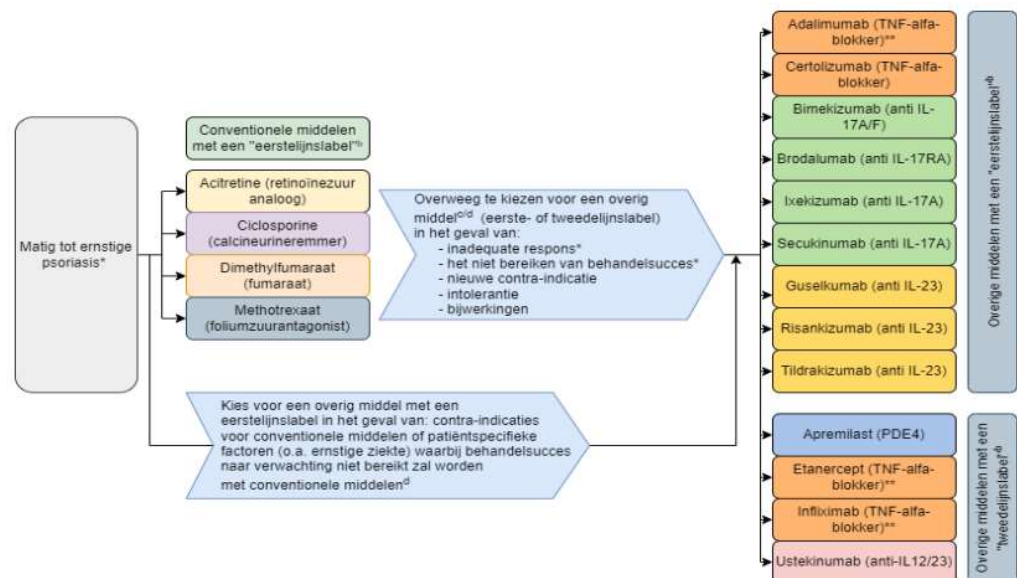
Volgens de NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn was in 2022 de incidentie voor psoriasis 1,4 per 1000 inwoners en de prevalentie 29,9 per 1000 inwoners.^[4] De NHG-Standaard Psoriasis beschrijft dat de incidentie in de huisartsenpraktijk ongeveer 2 per 1000 patiënten per jaar is, en de prevalentie 7,6 per 1000 patiënten. Bij jonge kinderen is de prevalentie laag: ongeveer 0,4 per 1000 patiënten per jaar. Tevens wordt benoemd dat er geen relevant verschil is in voorkomen tussen mannen en vrouwen. In de NVDV richtlijn 'Psoriasis' wordt benoemd dat de prevalentie ongeveer 2-3% in de Westerse bevolking is.^[3]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De systemische behandeling van psoriasis wordt beschreven in de richtlijn 'Psoriasis' van de NVDV (2023).^[2] Deze recent herziene Nederlandse richtlijn is gebaseerd op de European Dermatology Forum (EDF)/EuroGuiDerm richtlijn. De keuzematrix systemische therapie (Figuur 1) geeft een aantal algemene aanbevelingen:

- Houd bij het kiezen van een systemische behandeling voor matige of ernstige psoriasis rekening met: de effectiviteit en veiligheid, tijd tot aanvang van de respons op de behandeling, co-morbiditeiten, individuele

- patiëntfactoren/behandeldoelen, vergoedingsomstandigheden en beschikbaarheid van het middel, en kosten van de therapie.
- Bespreek voorafgaand aan een nieuwe behandeling welke behandeldoelen de patiënt heeft. Bespreek wanneer er een evaluatiemoment is en/of behandeldoelen behaald zijn en bijgesteld kunnen worden.
- Start met systemische behandeling bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis.
- UV-therapie wordt aanbevolen als alternatieve inductietherapie, indien geschikt.
- Start met conventionele systemische middelen bij patiënten, die een systemische behandeling nodig hebben.
- Overweeg te starten met geavanceerde systemische therapie (biologic, biosimilar of een small-molecule inhibitor) met een eerstelijnslabel in het geval van contra-indicaties voor conventionele middelen of patiëntspecifieke factoren (o.a. ernstige ziekte) waarbij behandelingsucces naar verwachting niet bereikt zal worden met conventionele middelen. Een eerstelijnslabel verwijst naar de therapeutische indicatie zoals goedgekeurd door de 'European Medicines Agency' (EMA).
- Switch naar een biologic, biosimilar of small-molecule inhibitor als conventionele systemische middelen onvoldoende effectief/werkzaam zijn, gecontra-indiceerd zijn of niet worden verdragen (intolerantie of bijwerkingen).
- Start met apremilast, wanneer orale therapie wenselijk is en conventionele systemische middelen onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd zijn of slecht worden verdragen.
- Maak een economische afweging bij het kiezen tussen gelijkwaardige add-on geneesmiddelen op basis van de punten genoemd in de eerste aanbeveling.
- Overweeg het gebruik van biosimilars bij beschikbaarheid.



^a De verticale randschikking suggereert géén trapsgewijze aanbeveling en de kleuren zijn slechts aangebracht om de groepen duidelijk van elkaar te kunnen onderscheiden.

^b "Label" verwijst naar de therapeutische indicatie goedgekeurd door de European Medicines Agency (EMA).

^c Overweeg te switchen naar een ander conventioneel middel alvorens de overige middelen te overwegen.

^d Bij de keuze voor therapie, dient rekening gehouden te worden met de effectiviteit en veiligheid, tijd tot aanvang van respons, co-morbiditeiten, patiëntfactoren/behandeldoelen,

vergoedingsomstandigheden en beschikbaarheid van het middel. Maak vervolgens een economische afweging bij het kiezen tussen gelijkwaardige add-on geneesmiddelen.

* zie module 'Ernst van ziekte en behandeldoelen' van de NVDV-richtlijn voor handvatten inzake classificatie van ernst van de ziekte en (evaluatietermijn) behandelingsucces

** biosimilar beschikbaar

Figuur 1: Overzicht keuzematrix voor patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis met een indicatie voor systemische therapie^[2]

De NVDV richtlijn vermeldt dat in 2011 op basis van Europese consensus voor het eerst behandeldoelen voor psoriasis werden vastgesteld. Behandelingsucces werd gedefinieerd als een verbetering van 75% of meer in PASI. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als het niet bereiken van een PASI van 50. Een verbetering van meer dan 50% maar minder dan 75% in PASI met een DLQI-score ≤ 5 werd beschouwd als behandelingssucces, terwijl combinatie met een DLQI-score > 5 werd overwogen als norm voor falen van de behandeling. In recentere internationale richtlijnen worden, mede door de komst van meer effectieve behandelopties en het streven naar betere kwaliteit van leven voor patiënten, hogere behandeldoelen beschreven dan in de Europese consensus uit 2011. Hierbij wordt bijvoorbeeld gestreefd naar een PASI 90-100 respons, PASI ≤ 2 , PGA 0-1 en/of een DLQI 0-1.^[2] Derhalve, heeft de NVDV recent het initiatief genomen om hier in de nabije toekomst consensus over te bereiken. Een belangrijke kwestie, die mede de noodzakelijkheid voor herziening van de behandeldoelen voor psoriasis in Nederland onderschrijft, is de afbakening van de doelstelling(en) van de behandeldoelen. Enerzijds, streven behandelaren als individueel behandelgoal (per patiënt) naar een maximale PASI respons, en anderzijds als collectief behandelgoal, naar het zoveel mogelijk psoriasispatiënten goed behandelen conform de maatschappelijk aanvaardbare kaders en kosten. De doelstelling van de behandeldoelen speelt zich dus af op twee niveaus, die in de praktijk op gespannen voet met elkaar kunnen staan. In een behandelsetting waarin er om budgettaire redenen sprake is van schaarste moet op lokaal niveau het individuele belang tegen het collectieve belang worden afgewogen. Er is op dit moment echter geen nationale consensus met betrekking tot de definitie van behandelingsucces.

Deucravacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen, die in aanmerking komen voor systemische behandeling; dit betreft een 'eerstelijnslabel'. De plaatsbepaling van deucravacitinib binnen de huidige NVDV richtlijn 'Psoriasis' is nog niet vastgesteld. Ten behoeve van de voorliggende beoordeling van deucravacitinib heeft de NVDV het 'Standpunt' *'Voorschrijven deucravacitinib bij volwassenen met matige tot ernstige psoriasis'* opgesteld.¹ Dit 'Standpunt' zal in een latere fase worden opgenomen in de NVDV richtlijn. Hierin wordt vermeld dat aangezien de effectiviteit van deucravacitinib bij directe vergelijking in twee RCT's beter lijkt dan apremilast, maar *head-to-head* studies met biologics nog ontbreken, wordt aanbevolen om bij de plaatsbepaling van deucravacitinib dezelfde voorwaarden te hanteren als voor het voorschrijven van apremilast. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de plaatsbepaling van deucravacitinib in het 'Standpunt' strikter is dan het eerstelijnslabel van het middel, zoals goedgekeurd door de EMA. De beroepsgroep beveelt daarom aan om deucravacitinib voor te schrijven ter behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen wanneer orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontra-indiceerd is. Dit laatste is het geval bij

¹ Het 'Standpunt' van de NVDV is nog niet gepubliceerd op de website van de beroepsgroep. De door de werkgroep vastgestelde versie is gedeeld met het Zorginstituut.

een inadequate respons, het niet bereiken van behandel succes, een nieuwe contra-indicatie, intolerantie en/of bijwerkingen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet deucravacitinib (Sotyktu®) bij matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen, die in aanmerking komen voor systemische behandeling, aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking komen voor systemische therapie, waarbij orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel gecontra-indiceerd is.
Interventie	Deucravacitinib
Controle-interventie	Apremilast
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: - Ernst van de ziekte - Kwaliteit van leven Ongunstige effecten: - Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten - Percentage stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minimaal 12 weken, bij voorkeur gevolgd door minstens 2 maanden zonder behandeling om de remissieduur te bepalen. ^[3]
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, geblindeerde, gecontroleerde studie haalbaar is.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Ernst van de ziekte

De PASI-score is een samengestelde, gewogen maat om de ernst van psoriasis en het daardoor aangedane lichaamsoppervlak te objectiveren. De ernst wordt bepaald door de mate van roodheid, schilfering en dikte van de plaques. Scores liggen tussen 0 tot 72 (0 is het gunstigst). Dit meetinstrument heeft beperkingen en de CHMP-richtlijn adviseert daarom aanvulling met bijvoorbeeld PGA. De CHMP-richtlijn ziet verbetering van >90% op PASI als het beste bewijs van effectiviteit maar vindt een verbetering van >75% ook klinisch relevant bij ernstige patiënten, mits zij voorafgaande aan behandeling goed gekarakteriseerd zijn.^[3]

Een PGA-score wordt in de dagelijkse praktijk gebruikt om de ernst van de ziekte te bepalen en het effect van behandeling te evalueren. PGA is een 6- of 7-puntsschaal voor ernst en loopt van 'geen laesies' tot 'ernstige laesies'. De CHMP-richtlijn noemt geen klinische relevantiegrens.^[3] De NVDV-richtlijn vermeldt dat een PGA-score van 3 of meer gewoonlijk betekent, dat er sprake is van matige tot ernstige psoriasis en dat dat een indicatie is voor systemische behandeling. PGA 0/1 wordt ook zowel in klinische onderzoeken als in de dagelijkse klinische praktijk als behandelingsucces

gedefinieerd.^[2]

Klinische relevantiegrens: een reductie van 90% op PASI-score en een score van 0 of 1 op PGA-score.^[2, 3]

Kwaliteit van leven

Er zijn verschillende gevalideerde uitkomstmaten voor kwaliteit van leven bij huidaandoeningen, waaronder de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).^[5] De DLQI is de meest gebruikte score voor het beoordelen van de impact van psoriasis op de HRQoL. Het bestaat uit een vragenlijst met tien vragen met betrekking tot symptomen, geestelijke gezondheid, impact op dagelijks leven, vrije tijd, werk en school, persoonlijke relaties en de last van de psoriasisbehandeling. De DLQI beschrijft de algehele impact van huidziekte op iemands HRQoL als volgt: 0-1 = "geen effect"; 2-5 = "klein effect"; 6-10 = "matig effect"; 11-20 = "zeer groot effect"; 21-30 = "extreem groot effect". Het is aangetoond dat een verandering van vijf punten in de DLQI correleert met de minimale klinisch betekenisvolle verandering (MCID) in iemands HRQoL.^[6, 2]

Klinische relevantiegrens: Een verandering van 5 punten in DLQI score.^[6] Daarnaast wordt in de NVDV richtlijn het bereiken van een DLQI score van 0 of 1 beschouwd als behandelingsucces.^[2]

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut respectievelijk 'incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten' en 'percentage stakeholders vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in november 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over deucravacitinib en apremilast bij matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek;
- Engelstalige artikelen.

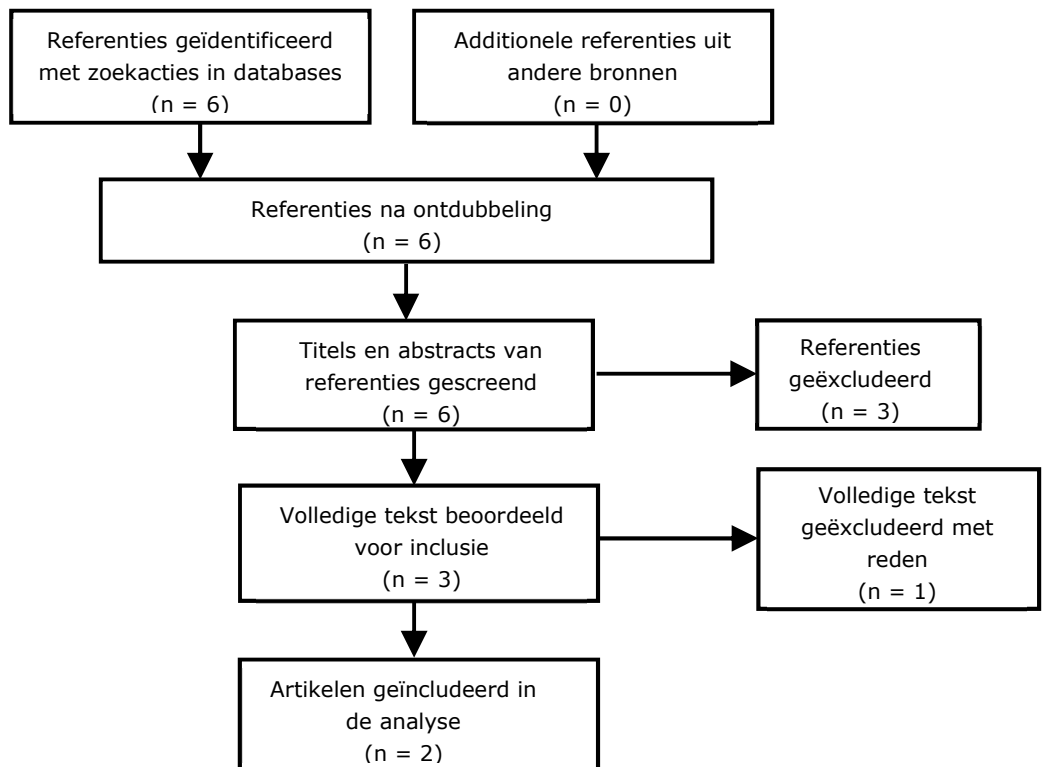
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 6 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn twee direct vergelijkende studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- POETYK PSO-1: Een publicatie van Armstrong et al. waarin het effect van deucravacitinib ten opzichte van apremilast en placebo werd bekeken bij volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque-psoriasis.^[7]
- POETYK PSO-2: Een publicatie van Strober et al. waarin het effect van deucravacitinib ten opzichte van apremilast en placebo werd bekeken bij volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque-psoriasis.^[8]

Daarnaast is een Cochrane netwerk meta-analyse van Sbidian et al. (2023) meegenomen als ondersteunend bewijs.^[9]

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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van deucravacitinib zijn onderzocht in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en apremilast-gecontroleerde fase 3 studies (POETYK PSO-1 en POETYK PSO-2) bij patiënten van 18 jaar en ouder met matige tot ernstige plaque psoriasis, die in aanmerking kwamen voor systemische behandeling of fotherapie. Patiënten hadden een aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) van $\geq 10\%$, een PASI-score ≥ 12 en een sPGA ≥ 3 (matig of ernstig) op een vijfpuntsschaal van algehele ernst van de ziekte.^[7, 8]

In POETYK PSO-1 en POETYK PSO-2 werden in totaal 1686 patiënten geïnccludeerd. Daarvan werden 843 gerandomiseerd naar deucravacitinib 6 mg eenmaal daags, 422 naar apremilast 30 mg tweemaal daags, en 421 naar placebo. Beide studies hadden een gelijke opzet tot aan week 24. Patiënten, die placebo kregen, stapten in week 16 over naar deucravacitinib en bleven dit gebruiken tot week 52. Patiënten, die waren gerandomiseerd naar apremilast en die in week 24 geen PASI 50 (POETYK PSO-1) of PASI 75 (POETYK PSO-2) hadden bereikt, stapten over naar deucravacitinib en bleven dit gebruiken tot week 52. In POETYK PSO-1 bleven patiënten, die waren gerandomiseerd naar deucravacitinib, de behandeling voortzetten tot week 52. In POETYK PSO-2 werden patiënten, die werden behandeld met deucravacitinib en in week 24 een PASI 75 bereikten, opnieuw 1:1 gerandomiseerd naar voortzetting van deucravacitinib (onderhoud) of overschakeling naar placebo (terugtrekking).

Patiëntkarakteristieken en ziektekenmerken bij aanvang van de studie kwamen grotendeels overeen tussen de onderzoekspopulaties: de meerderheid van de patiënten was man (67%), en de gemiddelde leeftijd was ongeveer 47 jaar waarbij de meerderheid van de patiënten tussen 40 en 64 jaar oud was. De algehele mediane PASI-score was 18,7 en de mediane BSA 20%. De sPGA-score bij baseline was 3 (matig) bij 79,8% van de patiënten en 4 (ernstig) bij 20,2%. De DLQI-score was 11. In de POETYK PSO studies samengenomen had 40% van de patiënten eerdere fotherapie gehad, had 42,4% geen eerdere systemische behandeling (inclusief biologics en niet-biologics) gehad, had 41% eerdere systemische behandeling met niet-biologics gehad, en had tenslotte 34,8% een eerdere behandeling met een biologic gehad (16,1% TNF-, 4,9% IL-12/23-, 16,6% IL-17- en 4,4% IL-23-remmers).

De co-primaire eindpunten in de twee studies waren het percentage patiënten met: 1) ten minste een 75% verbetering in PASI-scores (PASI 75) ten opzichte van baseline en 2) een sPGA-score van vrij of bijna vrij (0 of 1) in week 16 versus placebo. Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren PASI 90, DLQI 0/1 en ongunstige effecten.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

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

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

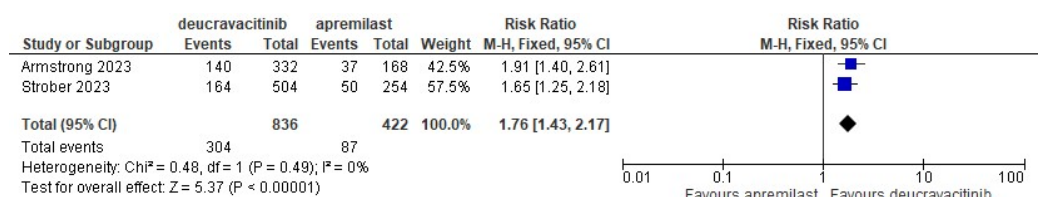
bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs. Deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

Ernst van de ziekte

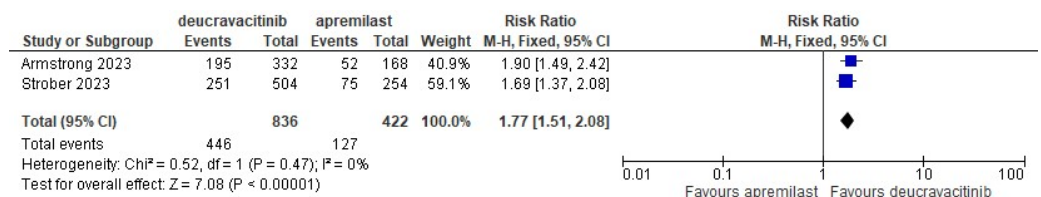
In de POETYK PSO studies werd gebruik gemaakt van twee co-primaire uitkomstmaten: het behalen van een reductie van 75% op de PASI-score (PASI 75) en het bereiken van een PGA score 0 of 1 (sPGA 0/1). In de NVDV richtlijn wordt vermeld dat er wordt gestreefd naar een reductie van 90% op de PASI-score. Bij het bepalen van de relatieve effectiviteit van deucravacitinib ten opzichte van apremilast op de ernst van de ziekte is uitgegaan van PASI 90 en sPGA 0/1.

In de POETYK PSO-1 studie bereikten 140 van de 332 patiënten (42,2%) in de deucravacitinib-arm PASI 90 na 24 weken behandeling ten opzichte van 37 van de 168 patiënten (22,0%) in de apremilast-arm. In de deucravacitinib-arm bereikte 58,7% van de patiënten een sPGA 0/1 ten opzichte van 31,0% in de apremilast-arm. Vergelijkbare resultaten werden geobserveerd na 24 weken follow-up in de POETYK PSO-2 studie: 164 van de 504 patiënten (32,5%) behandeld met deucravacitinib bereikten PASI 90 ten opzichte van 50 van de 254 patiënten (19,7%) behandeld met apremilast. Voor de uitkomstmaat sPGA 0/1 waren deze percentages respectievelijk 49,8% tegenover 29,5%.

Op basis van de gepoolde analyse van de POETYK PSO studies, was het percentage patiënten dat PASI 90 bereikte na 24 weken behandeling met deucravacitinib 1,76 keer (95% BI: 1,43 tot 2,17) zo groot ten opzichte van behandeling met apremilast. Het percentage patiënten dat sPGA 0/1 bereikte was 1,77 keer (95% BI: 1,51 tot 2,08) keer zo groot in het voordeel van deucravacitinib. Er zijn geen MID's voor het verschil in het percentage patiënten dat een (klinisch relevante) respons bereikt op de PASI- of sPGA score. De door het Zorginstituut berekende relatieve risico's voldoen aan het uitgangspunt van 1,25 voor het bepalen van de klinische relevantie.



Figuur 2: Forest-plot voor de uitkomstmaat PASI 90 na 24 weken follow-up



Figuur 3: Forest-plot voor de uitkomstmaat sPGA 0/1 na 24 weken follow-up

GRADE conclusie: Deucravacitinib heeft (bewijs van hoge kwaliteit) een klinisch relevant effect op de ernst van de ziekte ten opzichte van behandeling met apremilast.

Kwaliteit van leven

In de POETYK PSO-studies werd kwaliteit van leven gemeten met de DLQI. Als eindpunt werd uitgegaan van het bereiken van een score van 0 of 1 op deze vragenlijst (DLQI 0/1). De absolute DLQI score op verschillende meetmomenten werd niet gerapporteerd in de klinische studies. In de POETYK PSO-1 studie bereikten 155 van de 322 patiënten (48,1%) behandeld met deucravacitinib DLQI 0/1 na 24 weken follow-up ten opzichte van 39 van de 161 patiënten (24,2%) behandeld met apremilast. In de POETYK PSO-2 studie bereikten 205 van de 495 patiënten (41,4%) in de deucravacitinib-arm een score van 0 of 1 op de DLQI ten opzichte van 53 van de 247 patiënten (21,5%) in de apremilast-arm.

Het gepoolde relatieve risico, door het Zorginstituut berekend op basis van deze resultaten van de POETYK PSO-studies, is 1,95 (95% BI: 1,61 tot 2,38). Er is geen MID voor het verschil in het percentage patiënten dat een (klinisch relevante) respons bereikt op de DLQI. Het door het Zorginstituut berekende gepoolde relatieve risico voldoet aan het uitgangspunt van 1,25 voor het bepalen van de klinische relevantie.



Figuur 4: Forest-plot voor de uitkomstmaat DLQI 0/1 na 24 weken follow-up

GRADE conclusie: Deucravacitinib heeft (bewijs van hoge kwaliteit) een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven ten opzichte van behandeling met apremilast.

3.3.1

Overige overwegingen

In de PICO is gedefinieerd dat de beoogde patiëntenpopulatie volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis betreft die in aanmerking komen voor systemische therapie, waarbij orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel gecontra-indiceerd is. In de POETYK-PSO studies werden patiënten met matige tot ernstige psoriasis geïnccludeerd op basis van BSA $\geq 10\%$, PASI-score ≥ 12 en sPGA ≥ 3 .^[7, 8] Deze definitie komt praktisch overeen met de NVDV richtlijn. In de geïnccludeerde studies zijn echter zowel patiënten geïnccludeerd, die reeds behandeld werden met systemische therapie (57,6%), als patiënten, die naïef waren voor systemische behandeling (42,4%). De studiepopulatie komt daarom niet volledig overeen met de plaatsbepaling van de Nederlandse beroepsgroep. Volgens de EPAR was de effectiviteit van deucravacitinib consistent over de verschillende studies en verschillende subgroepen; ook bij voorafgaande behandeling voor psoriasis.^[10] Op basis van de uitkomstmaten PASI 75 en sPGA 0/1 wordt beschreven dat de hoogste responspercentages werden waargenomen bij patiënten, die niet eerder werden behandeld met biologics. Ongeacht het aantal of type eerdere biologics waren de responspercentages voor beide eindpunten in week 16 echter consistent in het voordeel van deucravacitinib ten opzichte van placebo en apremilast. De NVDV benoemt aanvullend dat patiënttevredenheid een belangrijke factor is in het bepalen van behandelingsucces en het voortzetten van de behandeling.²

Bij de beoordeling van de gunstige effecten is ernst van de ziekte meegenomen als

² Op 20 november 2023 gaf de NVDV in een overleg met het Zorginstituut aan dat in de klinische praktijk patiënttevredenheid een grote rol speelt bij de beslissing om de behandeling voort te zetten.

cruciale uitkomst, gemeten met de uitkomstmaten PASI 90 en sPGA 0/1. De NVDV richtlijn benoemt dat in recente internationale richtlijnen als behandeldoel bijvoorbeeld gestreefd wordt naar een PASI 90-100 respons, PASI ≤ 2 , PGA 0-1 en/of een DLQI 0-1.^[2] In een recente Cochrane netwerk meta-analyse naar de systemische behandeling van psoriasis wordt het bereiken van 90% reductie op de PASI-score eveneens beschouwd als primaire uitkomstmaat.^[9] De primaire uitkomstmaat in de POETYK PSO studies was echter PASI 75, aangevuld met sPGA 0/1. In de EPAR wordt beschreven dat de sPGA werd beschouwd als een gevalideerde, gestandaardiseerde, globale score voor gebruik in combinatie met PASI. De CHMP keurde het sPGA 0/1-eindpunt goed. PASI 75 is echter een minder strikte uitkomstmaat voor de effectiviteit (vergeleken met PASI 90) en wordt alleen aanvaardbaar geacht als een voldoende groot deel van de patiënten met ernstige psoriasis in de onderzoeken wordt opgenomen. De POETYK PSO studies omvatten een iets lager percentage volgens hun sPGA-score ernstige patiënten vergeleken met andere onderzoeken in het veld³ (slechts ongeveer 20% van de patiënten had sPGA-score 4), maar meer dan 40% van de studiepopulatie had PASI >20 en bijna 50% had een BSA >20 %, die volgens de CHMP beide ook wijzen op ernstige psoriasis. Daarom werd het gebruik van PASI 75 en sPGA 0/1 in week 16 als co-primaire eindpunten goedgekeurd.^[10]

De POETYK PSO-1 en POETYK PSO-2 studies beschrijven het effect van deucravacitinib tot 52 weken follow-up. Van de patiënten die bij aanvang van de POETYK PSO-1 studie gerandomiseerd werden naar deucravacitinib en in week 24 een PASI-score van 75 of hoger bereikten, behield 81,3% PASI 75 respons en 77,4 sPGA 0/1 respons. Vergelijkbare resultaten werden bereikt met continueren van deucravacitinib in de POETYK PSO-2 studie. Patiënten, die het onderzoek completeerden, konden deelnemen in een lopende, enkelarmige, open-label, lange termijn extensie (LTE) studie (POETYK PSO-LTE) waarin alle patiënten behandeld werden met deucravacitinib. De resultaten van een interim-analyse van de LTE-studie (*data cut-off* van 15 juni 2021) zijn beschreven in de EPAR.^[10] In totaal werden 1221 patiënten behandeld met deucravacitinib. De PASI 75 en sPGA 0/1 respons in de totale studiepopulatie verbeterden of hielen aan gedurende de follow-up; respectievelijk 75,0% en 57,3% bij 60 weken follow-up in de LTE studie. De respons hield aan bij zowel patiënten die initieel met deucravacitinib werden behandeld, als bij patiënten die initieel werden behandeld met apremilast en overstapten op deucravacitinib.

In de POETYK-PSO 2 studie werd tevens het effect van terugtrekking van de behandeling onderzocht. Patiënten, die bij aanvang van de studie gerandomiseerd werden naar deucravacitinib en in week 24 een PASI-score van 75 of hoger bereikten, werden 1:1 opnieuw gerandomiseerd naar continueren van de behandeling met deucravacitinib of overstappen naar placebo. Van de patiënten die in week 24 PASI 75 bereikten, had 80,4% (119 van de 148 patiënten) na het voortzetten van de behandeling met deucravacitinib een PASI 75 respons bij 52 weken follow-up, vergeleken met 3,1% (47 van de 150 patiënten) bij overstappen op placebo. Vergelijkbare resultaten werden geobserveerd voor de uitkomstmaat sPGA 0/1: 70,3% respons bij voortzetten van deucravacitinib en 23,5% bij overstappen op placebo.^[8]

De opzet van de POETYK PSO studies was tot aan 24 weken follow-up, de apremilast-gecontroleerde periode, identiek. Het Zorginstituut merkt op dat er geringe verschillen bestaan in de baseline karakteristieken van de twee studies. In

³ Op basis van deze gegevens heeft de CHMP de co-primaire uitkomstmaten goedgekeurd. De CHMP vond dit dus een voldoende groot deel.

de POETYK PSO-1 studie had een groter deel van de studiepopulatie eerdere behandeling met een biologic ontvangen, terwijl in de POETYK PSO-2 studie een groter deel van de patiënten geen eerdere systemische behandeling had ondergaan. Daarnaast zijn er ook verschillen in het percentage patiënten, dat 90% reductie in PASI-score bereikte na 24 weken behandeling met deucravacitinib. In de POETYK PSO-1 studie bereikte 42,2% PASI 90 tegenover 32,5% in de POETYK PSO-2 studie. Voor de uitkomstmaat sPGA 0/1 waren deze percentages respectievelijk 58,7% en 49,8%. Het Zorginstituut heeft de resultaten van beide studies gepoold. Hoewel er een verschil van 10 procentpunten bestaat in PASI 90 respons tussen de beide studies, wordt dit verschil niet weerspiegeld in de I². De onafhankelijke puntschattingen uit de studies wijzen dezelfde richting op voor beide uitkomstmaten.

In de POETYK-PSO studies werd kwaliteit van leven niet als continue maat geanalyseerd, maar als het bereiken van een DLQI-score van 0 of 1. De NVDV richtlijn beschrijft dat het bereiken van een DLQI-score van 0 of 1 wordt beschouwd als behandelingsucces.^[2] Een recente Cochrane netwerk meta-analyse beschrijft tevens het effect van verschillende systemische behandelingen voor psoriasis op kwaliteit van leven.^[9] Vanwege de verschillende gebruikte vragenlijsten voor kwaliteit van leven, zijn de scores gestandaardiseerd. De publicatie van Sbidian et al. (2023) beschrijft een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) van -0,29 (95% BI: -0,45 tot -0,13) tussen deucravacitinib en apremilast op basis van de POETYK PSO studies. De beschikbare klinische relevantiegrenzen voor de DLQI kunnen hier niet worden toegepast. Hoewel sprake is van een statistisch significant effect, voldoet de puntschatter niet aan het uitgangspunt van 0,5 voor het bepalen van de klinische relevantie. In de EPAR wordt ook verder ingegaan op het effect van deucravacitinib op kwaliteit van leven. Patiënten met een DLQI 2-5 (klein effect van de ziekte op kwaliteit van leven) en 6-10 (matig effect van de ziekte op kwaliteit van leven) bij aanvang van de studie, bereikten het vaakst een DLQI 0/1 respons. Het aantal patiënten dat een DLQI 0/1 respons bereikte nam af naarmate de DLQI-score bij baseline hoger was. Aangezien de meeste patiënten een baseline-DLQI-score tussen 6 en 20 hadden (matig tot ernstig effect van de ziekte op kwaliteit van leven), kan volgens de CHMP de verandering van de baselinescore naar DLQI 0/1 als relevant worden beschouwd voor de totale populatie.^[10]

3.4 Ongunstige effecten

De totale veiligheidspopulatie uit de fase 3 studies betrof 1519 patiënten.^[10] De meest gemelde bijwerking is bovenste luchtweginfectie (18,9%). In de meeste gevallen betrof dit nasofaryngitis. Tabel 2 geeft een overzicht van de meest frequent (≥1%) gerapporteerde ongunstige effecten van deucravacitinib en apremilast.

Tabel 2: Ongunstige effecten van deucravacitinib en apremilast volgens de SmPC

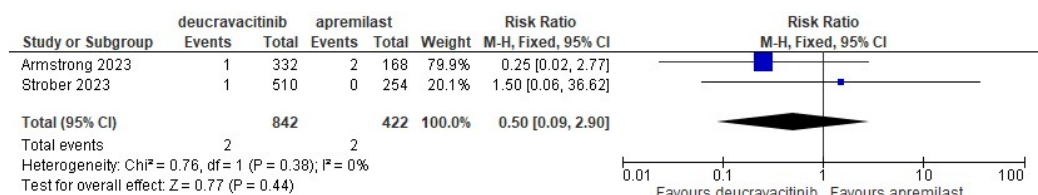
	deucravacitinib	apremilast
Zeer vaak (≥ 1/10)	Bovenste luchtweginfectie	Bovenste luchtweginfectie Diarree, misselijkheid

Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Herpes-simplexinfecties	Bronchitis, nasofaryngitis
	Orale ulceratie	Verminderde eetlust
Ernstig	Acneïforme rash, folliculitis	Slapeloosheid, depressie
	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed	Hoofdpijn, migraine, spanningshoofdpijn
		Braken, dyspepsie, frequente stoelgang, bovenbuikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte
		Rugpijn
		Vermoeidheid
	Infecties	Nasofaryngitis, verminderde eetlust, hoofdpijn migraine, spanningshoofdpijn, diarree, misselijkheid, braken, bovenbuikpijn, rugpijn

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

In de publicaties van de POETYK PSO studies is niet gerapporteerd of de ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de interventie. Gegevens uit het *clinical study report* laten zien dat in de POETYK PSO-1 studie bij 1 van de 332 (0,3%) met deucravacitinib behandelde patiënten een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effecten (*treatment-related* SAE) optrad na 16 weken follow-up. Bij 2 van de 168 (1,2%) met apremilast behandelde patiënten traden ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten op. In de POETYK PSO-2 studies waren deze percentages respectievelijk 0,2% en 0%.

Het gepoolde, door het Zorginstituut berekende, relatieve risico is 0,50 (95% BI: 0,09 tot 2,90). Er is geen sprake van een statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten tussen deucravacitinib en apremilast. Daarnaast is er sprake van een zeer laag aantal events en overschrijdt zowel de onderste als bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval de uitgangspunten van 0,75 en 1,25 voor het bepalen van de klinische relevantie (onnauwkeurigheid).



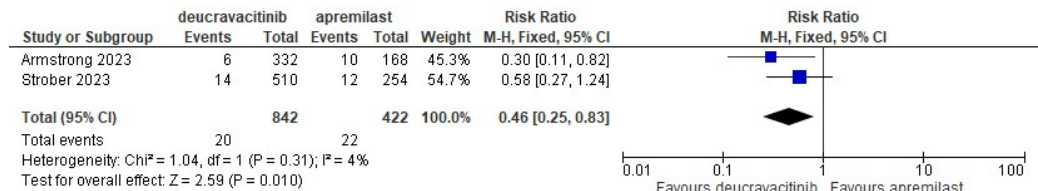
Figuur 5: Forest-plot voor de uitkomstmaat incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten na 16 weken follow-up

GRADE conclusie: Deucravacitinib resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten ten opzichte van apremilast.

Percentage stakers vanwege ongunstige effecten

In de POETYK PSO-1 studie staakten minder patiënten voortijdig de behandeling in de deucravacitinib-arm ten opzichte van de apremilast-arm. Tijdens de placebo-gecontroleerde periode betrof dit respectievelijk 6 van de 332 patiënten (1,8%) en 10 van de 168 patiënten (6,0%). In de POETYK PSO-2 studie staakten 14 van de 510 met deucravacitinib behandelde patiënten (2,7%) en 12 van de 254 met apremilast behandelde patiënten (4,7%) de behandeling na 16 weken follow-up.

Het gepoolde, door het Zorginstituut berekende, relatieve risico is 0,46 (95% BI: 0,25 tot 0,83). Dit betreft een klinisch relevant verschil. Er is sprake van onnauwkeurigheid omdat de bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval het uitgangspunt van 0,75 overschrijdt voor het bepalen van de klinische relevantie.



Figuur 6: Forest-plot voor de uitkomstmaat percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten na 16 weken follow-up

GRADE conclusie: Deucravacitinib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van apremilast.

3.4.1

Overige overwegingen

Beide studies rapporteren tevens over de ongunstige effecten bij een follow-up periode van 52 weken. De deucravacitinib-arm bevat bij 52 weken meer patiënten dan in de gerandomiseerde fase, vanwege cross-over uit de placebo- en apremilast-armen. In de POETYK PSO-1 studie traden bij 31 van de 531 (5,8%) met deucravacitinib behandelde patiënten ernstige ongunstige effecten (SAE's) op na 52 weken follow-up, tegenover bij 6 van de 168 (3,6%) met apremilast behandelde patiënten. In de POETYK PSO-2 studies waren deze percentages respectievelijk 2,9% en 1,2%. In de publicaties van POETYK PSO studies is niet gerapporteerd of de ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de interventie. Ongepubliceerde gegevens uit het *clinical study report* laten zien dat de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten in beide behandelarmen zeer laag is (4/1364 voor deucravacitinib en 3/422 voor apremilast). Daarnaast is het beoordelen van de ongunstige effecten van deucravacitinib bij 52 weken follow-up ten opzichte van apremilast lastig vanwege cross-over naar deucravacitinib na 16 of 24 weken.^[7, 8] Door deze cross-over is de randomisatie verstoord en is er een ongelijke verdeling in blootstelling aan de verschillende geneesmiddelen of placebo in de studie. In de publicaties wordt daarom de EAIR (*exposure-adjusted incidence rate*) gepresenteerd. Tijdens de placebo-gecontroleerde periode tot week 16 was de incidentie van ernstige bijwerkingen hoger in de deucravacitinib-arm dan in de apremilast-arm: respectievelijk 6 per 100 persoonsjaren versus 4 per 100 persoonsjaren.^[10] Tijdens de apremilast-gecontroleerde periode tot week 24 en de periode tot 52 weken op behandeling met deucravacitinib was de incidentie of het type ernstige ongunstige effecten overeenkomstig aan de placebogecontroleerde periode. In de POETYK-PSO 1 studie werd bij een follow-up van 52 weken een EAIR van 7,5/100 persoonsjaren gerapporteerd bij behandeling met deucravacitinib ten opzichte van 5,2/100 persoonsjaren bij behandeling met apremilast.^[7] In de POETYK PSO-2 studie was de EAIR 4,1/100 persoonsjaren en 2,8/100 persoonsjaren voor deucravacitinib ten opzichte van apremilast.^[8] Het percentage ernstige infecties in de deucravacitinib-arm nam tot en met week 52 niet toe (1,7 voorvallen per 100 persoonsjaren).^[1]

Deucravacitinib is een selectieve TYK2-remmer (TYK2 behoort tot de JAK-familie). Het werkingsmechanisme verschilt van apremilast, dat ook een immunosuppressivum is (werking als remmer van fosfodiësterase 4). De CHMP

geeft aan dat daarom niet wordt verwacht dat het veiligheidsprofiel van deucravacitinib vergelijkbaar is met dat van apremilast. Het veiligheidsprofiel van deucravacitinib komt overeen met het werkingsmechanisme. Vanwege de immunosuppressieve eigenschappen verhoogt deucravacitinib het risico op infecties aanzienlijk.^[10]

3.5

Ervaring

De ervaring met deucravacitinib is weergegeven in Tabel 3. Deucravacitinib is sinds maart 2023 geregistreerd in de Europese Unie. De ervaring is nog beperkt. Apremilast is sinds 2015 geregistreerd in de Europese Unie. De ervaring met dit middel is voldoende.

Tabel 3: Ervaring met deucravacitinib vergeleken met apremilast

	<i>deucravacitinib</i>	<i>apremilast</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2023)	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X (2015)
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1, 11] Deze paragraaf vermeldt alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Voor beide middelen geldt een contra-indicatie bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen (lactose en natrium). Gebruik van apremilast is gecontra-indiceerd bij zwangerschap, voor deucravacitinib geldt dat het uit voorzorg de voorkeur heeft het middel te vermijden tijdens de zwangerschap. Daarnaast heeft deucravacitinib een contra-indicatie bij klinisch belangrijke, actieve infecties (bijvoorbeeld actieve tuberculose).

Specifieke groepen

Uit ervaringen na het in de handel brengen is gebleken dat oudere patiënten ≥ 65 jaar een groter risico op de complicaties ernstige diarree, misselijkheid en braken kunnen lopen bij behandeling met apremilast.

Interacties

Gelijktijdige toediening van de sterke inductor van het cytochroom-P450-enzym 3A4 (CYP3A4), rifampicine, resulteerde in een daling van de systemische blootstelling van apremilast, wat tot een verlies van effectiviteit van apremilast kan leiden. Bij deucravacitinib geldt geen interactie met andere geneesmiddelen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Deucravacitinib kan het risico op infecties vergroten. Voordat behandeling met deucravacitinib wordt gestart, moet worden overwogen om alle vaccinaties die bij de leeftijd passen, af te ronden volgens de huidige vaccinatierichtlijnen. Daarnaast moeten patiënten worden onderzocht op tuberculose. Deucravacitinib mag niet

worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling voor latente tuberculose moet worden gestart voordat deucravacitinib wordt toegediend. Antituberculose-behandeling moet worden overwogen voorafgaand aan de start van behandeling met deucravacitinib bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een toereikend behandeltraject niet kan worden bevestigd. Patiënten, die deucravacitinib krijgen, moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van actieve tuberculose.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van deucravacitinib is weergegeven in **Tabel 4**. Bij het initiële gebruik van apremilast geldt dat een titratieperiode vereist is.

Tabel 4: Gebruiksgemak van deucravacitinib vergeleken met apremilast

	<i>deucravacitinib^[1]</i>	<i>apremilast^[11]</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	1 maal daags	2 maal daags

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van deucravacitinib zijn onderzocht in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en apremilast-gecontroleerde fase 3 studies (POETYK PSO-1 en POETYK PSO-2) bij patiënten van 18 jaar en ouder met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische behandeling of fotherapie. Beide studies hadden een gelijke opzet tot aan week 24 en kenden een placebo-gecontroleerde fase van 16 weken en een apremilast-gecontroleerde fase van 24 weken.

Bij het bepalen van de relatieve effectiviteit van deucravacitinib ten opzichte van apremilast op de cruciale uitkomst 'ernst van de ziekte' is uitgegaan van het bereiken van 90% reductie in PASI-score (PASI 90) en het bereiken van een sPGA-score van 0 of 1 (sPGA 0/1). In beide studies bereikten klinisch relevant meer patiënten PASI 90 of sPGA 0/1 bij behandeling met deucravacitinib ten opzichte van apremilast. In de POETYK PSO-1 studie bereikten iets meer patiënten PASI 90 (42,2%) en sPGA 0/1 (58,7%) ten opzichte van respectievelijk 32,5% en 49,8% in de POETYK PSO-2 studie. Het relatieve effect in beide studies is vergelijkbaar. Het effect van deucravacitinib hield aan tot 52 weken. Het effect van deucravacitinib bij patiënten, die bij een reductie van 75% in PASI-score bereikten bij week 24 en werden gerandomiseerd naar verdere behandeling met placebo, nam af gedurende de follow-up. Vergeleken met behandeling met apremilast resulteerde behandeling met deucravacitinib bij bijna twee keer zoveel patiënten in een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven, gemeten als het percentage patiënten dat een DLQI-score van 0 of 1 bereikt.

Behandeling met deucravacitinib leidt vergeleken met behandeling met apremilast mogelijk tot een afname in de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten. Er is geen sprake van een statistisch significant verschil en het aantal events in beide behandelarmen is zeer laag. Het percentage patiënten dat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten was lager bij behandeling met deucravacitinib dan bij behandeling met apremilast. Vanwege het verschil in hun werkingsmechanisme verwachtte de CHMP geen vergelijkbaar veiligheidsprofiel. De meest voorkomende bijwerking van deucravacitinib waren infecties. Deucravacitinib en apremilast worden beiden oraal toegediend.

Deucravacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling; dit betreft een 'eerstelijnslabel'. De claim van de registratiehouder komt overeen met de beschreven plaatsbepaling. De beroepsgroep (NVDV) heeft echter een 'Standpunt' uitgewerkt waarin wordt aanbevolen om deucravacitinib voor te schrijven ter behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen wanneer orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontra-indiceerd is. Dit laatste is het geval bij een inadequate respons, het niet bereiken van behandelingsucces, een nieuwe contra-indicatie, intolerantie en/of bijwerkingen. Deze plaatsbepaling van de NVDV is smaller dan de geregistreerde indicatie. Bij de komende herziening van de NVDV-richtlijn 'Psoriasis' in 2024 zal dit 'Standpunt' daarin worden opgenomen. Het Zorginstituut heeft deucravacitinib ook dienovereenkomstig beoordeeld.

4.2

Eindconclusie

Deucravacitinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling, waarbij orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een eerstelijnslabel (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontra-indiceerd is. Het heeft vergeleken met apremilast een therapeutische meerwaarde.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.v.t.

5.2 Nieuw advies

Behandel psoriasis in eerste instantie lokaal met indifferente middelen, zo nodig gecombineerd met een klasse 3-corticosteroid. Voeg bij onvoldoende effect een lokaal vitamine D-analoog toe. Stap bij onvoldoende effect hiervan over op een klasse 4-corticosteroid. Bouw na max. 4 weken het dagelijks gebruik van corticosteroiden en vitamine D-analoga af tot een intermitterende behandeling. Continueer de indifferente middelen dagelijks. Om een schilferlaag te verwijderen kan een ontschilferingsmiddel worden toegepast. Bij kinderen en bij toepassing in het gezicht of in huidplooien heeft een klasse 2-corticosteroid de voorkeur. De keuze voor een applicatievorm is afhankelijk van de locatie van de huidafwijkingen (o.a. wel of niet behaarde hoofdhuid) en in belangrijke mate ook van de voorkeur van de patiënt. Bij onvoldoende resultaat van een lokale therapie, worden in de tweedelijnszorg intensievere vormen van lokale behandeling, lichttherapie of systemische middelen toegepast. Zie voor meer informatie de NVDV-richtlijn Psoriasis.

Behandeling met het immunosuppressivum deucravacitinib is aan te bevelen als inductie- of onderhoudsbehandeling bij patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis, wanneer orale toediening gewenst is en indien foto(chemo)therapie en conventionele systemische behandelingen ontoereikend of gecontra-indiceerd zijn, of niet worden verdragen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in november 2023 met de volgende zoektermen:

"deucravacitinib" AND "plaque psoriasis"; Filters: Clinical Trial, Systematic Review

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar
Armstrong, 2023 ^[7] POETK PSO-1	Gerandomiseerd, dubbel-blind, dubbel-dummy, gecontroleerd onderzoek, 52 weken follow-up	666 patiënten (332 in de interventie arm, 168 in de actieve controle arm, 166 in de placebo arm)	Patiënten van 18 jaar en ouder met matige tot ernstige plaque-psoriasis met een aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) van $\geq 10\%$, een PASI-score ≥ 12 en een sPGA ≥ 3 (matig of ernstig)	Interventie arm: Deucravacitinib 6 mg per dag Actieve controle arm: Apremilast 30 mg tweemaal daags Controle arm: Placebo	<i>Primair:</i> - PASI 75 - sPGA 0/1 <i>Secundair:</i> - PASI 90 - Kwaliteit van leven - Ongunstige effecten	16 weken gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase, 24 weken gerandomiseerde apremilast-gecontroleerde fase. Cross-over in de follow-up van 52 weken. Studiepopulatie bevat zowel patiënten die reeds systemische therapie ontvangen als therapie-naïeve patiënten.
Strober, 2023 ^[8] POETK PSO-2	Gerandomiseerd, dubbel-blind, dubbel-dummy, gecontroleerd onderzoek, 52 weken follow-up	1020 patiënten (511 in de interventie arm, 254 in de actieve controle arm, 255 in de placebo arm)	Patiënten van 18 jaar en ouder met matige tot ernstige plaque-psoriasis met een aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) van $\geq 10\%$, een PASI-score ≥ 12 en een sPGA ≥ 3 (matig of ernstig)	Interventie arm: Deucravacitinib 6 mg per dag Actieve controle arm: Apremilast 30 mg tweemaal daags Controle arm: Placebo	<i>Primair:</i> - PASI 75 - sPGA 0/1 <i>Secundair:</i> - PASI 90 - Kwaliteit van leven - Ongunstige effecten	16 weken gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase, 24 weken gerandomiseerde apremilast-gecontroleerde fase. Cross-over in de follow-up van 52 weken. Studiepopulatie bevat zowel patiënten die reeds systemische therapie ontvangen als therapie-naïeve patiënten.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Sbidian, 2023	Vergelijking tussen deucravacitinib en apremilast gebaseerd op 16 weken follow-up

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2023	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) deucravacitinib (Sotyktu®)
EMA / CBG ^[10]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) deucravacitinib
EMA / CBG ^[11]	2022	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) apremilast (Otezla®)
NVDV ^[2]	2023	Richtlijn Psoriasis

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	POETYK PSO-1 ^[7]			POETYK PSO-2 ^[8]		
	Deucravacitinib n = 332	Apremilast n = 168	Placebo n = 166	Deucravacitinib n = 511	Apremilast n = 254	Placebo n = 255
Leeftijd, gemiddeld (SD), jaar	45,9 (13,7)	44,7 (12,1)	47,9 (14,0)	46,9 (13,4)	46,4 (13,3)	47,3 (13,6)
Gewicht, gemiddeld (SD), kg	87,9 (21,8)	87,5 (21,1)	89,1 (22,3)	92,3 (21,9)	93,5 (22,2)	91,5 (20,2)
BMI, gemiddeld (SD), kg/m ²	29,8 (7,0)	29,6 (6,7)	30,2 (7,4)	31,0 (6,8)	31,6 (7,2)	30,4 (6,3)
Geslacht, n (%)						
Man	230 (69,3)	110 (65,5)	113 (68,1)	336 (65,8)	157 (61,8)	181 (71,0)
Vrouw	102 (30,7)	58 (34,5)	53 (31,9)	175 (34,2)	97 (38,2)	74 (29,0)
Leeftijd bij ziekteaanvang, gemiddeld (SD), jaren	29,6 (15,1)	27,8 (13,1)	31,5 (14,7)	28,2 (14,7)	28,4 (15,7)	28,4 (15,5)
Duur van de ziekte, gemiddeld (SD), jaren	17,1 (12,4)	17,7 (11,8)	17,3 (12,8)	19,6 (12,9)	18,9 (12,4)	19,9 (12,9)
Eerder gebruik systemische behandeling, n (%)						
Ja	200 (60,2)	109 (64,9)	109 (65,7)	274 (53,6)	140 (55,1)	139 (54,5)
Biological	130 (39,2)	66 (39,3)	63 (38,0)	165 (32,3)	79 (31,1)	83 (32,5)
Non-biological	70 (21,1)	43 (25,6)	46 (27,7)	109 (21,3)	61 (24,0)	56 (22,0)
Nee	132 (39,8)	59 (35,1)	57 (34,3)	237 (46,4)	114 (44,9)	116 (45,5)
sPGA score (0-4), n (%)						
3 (matig)	257 (77,4)	139 (82,7)	128 (77,1)	408 (79,8)	196 (77,2)	217 (85,1)
4 (ernstig)	75 (22,6)	29 (17,3)	37 (22,3)	103 (20,2)	58 (22,8)	38 (14,9)
PASI (0-72), gemiddeld (SD)	21,8 (8,6)	21,4 (9,0)	20,7 (8,0)	20,7 (7,5)	21,6 (8,4)	21,1 (9,0)
BSA, gemiddeld (SD)	26,6 (15,9)	26,6 (16,1)	25,3 (16,9)	26,3 (15,8)	28,3 (16,5)	25,3 (15,7)
DLQI (0-30), gemiddeld (SD)	12,0 (6,7)	12,4 (6,8)	11,4 (6,6)	11,8 (6,5)	12,5 (6,7)	11,8 (6,8)
PSSD symptoomscore (0-100), gemiddeld (SD)	51,7 (25,2)	56,2 (25,2)	51,4 (26,8)	52,3 (26,3)	51,9 (25,4)	50,1 (24,8)

BMI, Body mass index; BSA, body surface area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PSSD, Psoriasis Symptoms and Signs Diary; sPGA, static Physician's Global Assessment.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Armstrong 2023	+	+	+	+	+	+	
Strober 2023	+	+	+	+	+	+	

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking deucravacitinib versus apremilast bij matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	deucravacitinib	apremilast	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Ernst van de ziekte (follow up: 24 weken; vastgesteld met: PASI 90)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	304/836 (36.4%)	87/422 (20.6%)	RR 1.76 (1.43 tot 2.17)	157 meer per 1.000 (from 89 meer tot 241 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Ernst van de ziekte (follow up: 24 weken; vastgesteld met: sPGA 0/1)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	446/836 (53.3%)	127/422 (30.1%)	RR 1.77 (1.51 tot 2.08)	232 meer per 1.000 (from 153 meer tot 325 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: DLQI 0/1)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	360/817 (44.1%)	92/408 (22.5%)	RR 1.95 (1.61 tot 2.38)	214 meer per 1.000 (from 138 meer tot 311 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up:16 weken)												
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^b	niet gevonden	55/1364 (4.0%)	9/422 (2.1%)	RR 0.50 (0.09 tot 2.90)	2 minder per 1.000 (from 4 minder tot 9 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	deucravacitinib	apremilast	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Stakers ten gevolge van ongunstige effecten (follow up: 16 weken)

2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	43/1364 (3.2%)	26/422 (6.2%)	RR 0.46 (0.25 tot 0.83)	28 minder per 1.000 (from 39 minder tot 9 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	---------------	-----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

^a De studiepoppulatie komt niet volledig overeen met de plaatsbepaling van de Nederlandse beroepsgroep. In de EPAR wordt benoemd dat de effectiviteit van deucravacitinib consistent was over de verschillende studies en verschillende subgroepen; ook bij voorafgaande behandeling voor psoriasis. Er bestaan geringe verschillen in de baseline karakteristieken van de twee studies. De onafhankelijke puntschattingen uit de studies wijzen dezelfde richting op voor beide uitkomstmaten.

^b Zowel de onderste als bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval overschrijden de klinische relevantiegrens (uitgangswaarden 0,75 en 1,25). Er is sprake van een zeer laag aantal events.

^c De bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens (uitgangswaarde 0,75).

Literatuur

1. SmPC deucravacitinib (Sotyktu®). 2023.
2. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Psoriasis. 2023.
3. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004.
4. Nivel (2022). Cijfers over ziekten en aandoeningen op jaarbasis. Retrieved 16-08-2023, from <https://www.nivel.nl/nl/resultaten-van-onderzoek/cijfers-ziekten-en-aandoeningen-op-jaarbasis>.
5. Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-6.
6. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology 2015; 230: 27-33.
7. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol 2023; 88: 29-39.
8. Strober B, Thaçi D, Sofen H, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. J Am Acad Dermatol 2023; 88: 40-51.
9. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2023; 7: Cd011535.
10. EMA. EPAR deucravacitinib. 2023.
11. SmPC apremilast (Otezla®). 2022.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van deucravacitinib (Sotyktu®) voor de indicatie matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 23 januari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022032101
Volgnummer	2023038796
Contactpersoon	Dhr. mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. drs. L.M. Brouwer
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Bristol Myers Squibb

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
3	Budgetimpactanalyse—11
3.1	Budgetimpact—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen brengt Zorginstituut Nederland advies uit over de verwachte kosten voor deucravacitinib (Sotyktu®) voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling.

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die gepaard gaan met het gebruik daarvan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreeerde indicatie

Deucravacitinib (Sotyktu®) is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling.^[1]

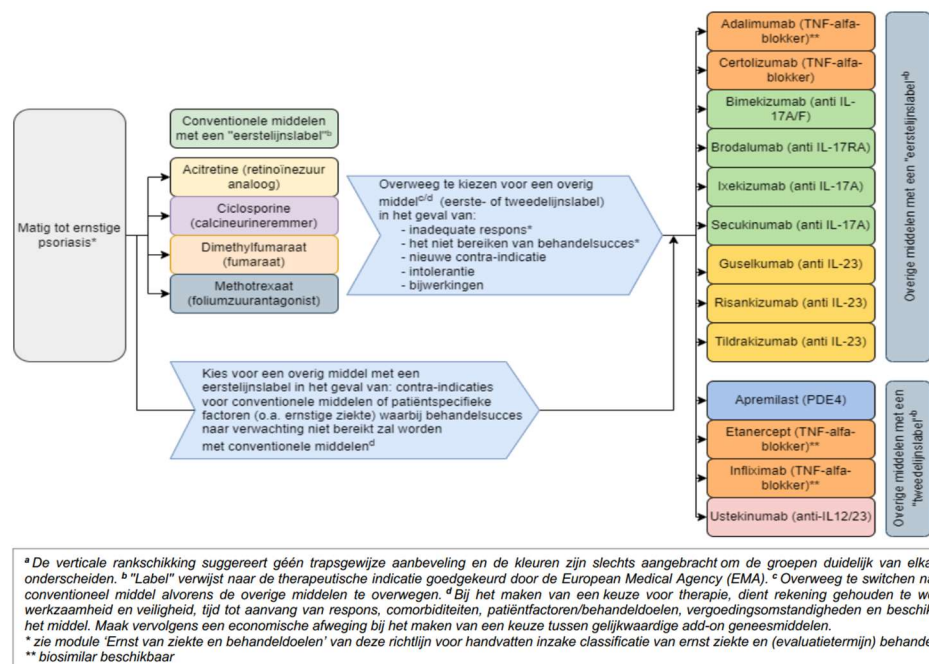
1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Plaque-psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte, die ook verder reikt dan alleen de huid. Het heeft belangrijke verschijnselen gemeen met andere chronische inflammatoire ziekten. De richtlijn 'Psoriasis' van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is in 2023 vernieuwd om de Europese richtlijn te adapteren^[2]. Deucravacitinib is nog niet in deze richtlijn opgenomen. De NVDV heeft een standpunt uitgewerkt voor gepast klinisch gebruik van deucravacitinib. Dit zal in de toekomst worden verwerkt in de NVDV-richtlijn 'Psoriasis'.^[3]

Na lokale therapie bij ofwel de huisarts ofwel de dermatoloog komt een patiënt in aanmerking voor systemische therapie. Bij de keuze van een systemische behandeling dient rekening gehouden worden met de werkzaamheid en veiligheid, de tijd tot aanvang van de respons op de behandeling, co-morbiditeiten, individuele patiëntfactoren/behandeldoelen, vergoedingsomstandigheden, beschikbaarheid van het geneesmiddel en de kosten van de therapie.^[2]

De NVDV heeft een keuzematrix ontworpen met de belangrijkste aspecten van de behandeling van psoriasis; zie figuur 1. Als eerste keus dient gestart te worden met een 'eerstelijnslabel' conventioneel systemisch middel. Starten met 'eerstelijnslabel' geavanceerde systemische therapie (*biological, biosimilar* of een *small-molecule inhibitor*) dient overwogen te worden als er contra-indicaties zijn voor conventionele middelen of als er patiëntspecifieke factoren (o.a. ernstige ziekte) zijn waarbij behandelingsucces naar verwachting niet bereikt zal worden met conventionele middelen. Ook dient gewicht te worden naar een *biological, biosimilar* of een *small-molecule inhibitor* als conventionele systemische middelen onvoldoende effectief/werkzaam zijn, gecontra-indiceerd zijn of niet worden verdragen. Starten met apremilast kan dan worden overwogen wanneer orale therapie wenselijk is. ^[2]

UV-therapie kan ook worden aanbevolen als alternatieve inductietherapie indien dat (voor de patiënt) geschikt is. ^[2]



Figuur 1. Overzicht keuzematrix voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis en een indicatie voor systemische therapie. [2]

De beroepsgroep (NVDV) beveelt aan om deucravacitinib voor te schrijven voor de systemische behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen wanneer orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een 'eerstelijnslabel' (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontra-indiceerd is. Dit laatste is het geval bij een inadequate respons, het niet bereiken van behandelingsucces, een nieuwe contra-indicatie, intolerantie en/of bijwerkingen. Daarbij dienen dezelfde voorwaarden als voor het voorschrijven van apremilast gehanteerd te worden. Het NVDV-standpunt is daarmee strikter dan het eerstelijnslabel van het geneesmiddel, zoals goedgekeurd door de EMA.[3]

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Volgens de NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn was in 2022 de prevalentie voor psoriasis 29,9 per 1000 inwoners.^[4] Volgens de NVDV-richtlijn 'Psoriasis' is de prevalentie circa 2-3% in de Westerse bevolking, waarvan 90% bestaat uit plaque psoriasis.^[2] Ongeveer 30% van de patiënten heeft de matig-ernstige vorm van de aandoening [Psoriasis Are and Severity Index (PASI)>10, Body Surface Area (BSA)>10% en Dermatology Life Quality Index (DLQI)>10].^[5] Op basis van de omvang van de Nederlandse volwassen bevolking in 2023 (14,5 miljoen) ^[6], zijn er 434.999 psoriasispatiënten in Nederland (3%). Hiervan hebben er 391.499 plaque psoriasis (90%); 117.450 patiënten hebben de matig-ernstige vorm daarvan (30%).

Uit Vektis add-on declaratiedata blijkt dat in 2021 12.807 patiënten zijn behandeld met geavanceerde systemische therapie binnen de indicatie "huidaandoening plaque psoriasis".^[7] Dit komt overeen met 11% van de populatie met de matige-ernstige vorm van plaque psoriasis. Aangezien volgens het standpunt van de beroepsgroep voor deucravacitinib dezelfde gebruiksvoorwaarden zullen gelden als voor apremilast, wordt het aantal patiënten gelijk geschat aan het aantal patiënten dat (al) met apremilast behandeld wordt. In 2021 werden 594 patiënten met apremilast behandeld; slechts 4,7% procent van alle plaque psoriasispatiënten met geavanceerde systemische therapie.

De incidentie van plaque psoriasis wordt in de literatuur geschat op 120 tot 130 per 100.000 persoonsjaren.^[8] In de Nederlandse huisartsenpraktijk bedraagt de incidentie van psoriasis 1,4 per 1000 inwoners in 2022.^[4] Uitgaande van een incidentie van 0,13% zijn er in Nederland 555 patiënten, die jaarlijks in aanmerking komen voor geavanceerde systemische therapie (14,5 miljoen*0,0013*0,9*0,3*0,11). Hiervan komen ongeveer 26 patiënten per jaar in aanmerking voor apremilast (4,7%).

Tabel 1 geeft een overzicht van het geschatte aantal prevalente en incidentie patiënten dat in aanmerking komt voor deucravacitinib.

Tabel 1: Geschat aantal patiënten met behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen, die in aanmerking komen voor systemische behandeling, dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met deucravacitinib

	Aantal patiënten
Prevalente patiënten (declaratiedata apremilast 2021) ^[7]	594
Incidente patiënten	
Aantal volwassen Nederlanders	14.499.974 ^[6]
Waarvan incidentie psoriasis (0,13%) ^[4, 8]	18.850
Waarvan plaque psoriasis (90%) ^[2]	16.965
Waarvan matig ernstige plaque psoriasis (30%) ^[5]	5.089
Waarvan systemische geavanceerde therapie (11%) ^[7]	555
Waarvan behandeling met apremilast (4,7%) ^[7]	26

Tabel 2 vermeldt het geschatte aantal patiënten voor de komende 3 jaren waarmee gerekend wordt in de BIA. Uit gesprekken van de registratiehouder met klinische

experts blijkt dat apremilast in Nederland niet vaak wordt ingezet vanwege de hoge kans op toxische bijwerkingen. Het is mogelijk dat er uiteindelijk meer patiënten met deucravacitinib behandeld zullen worden dan op dit moment met apremilast.

Tabel 2: Overzicht van het aantal plaque psoriasis patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met deucravacitinib in jaar 1 t/m 3 in de budgetimpactanalyse

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidentie	26	26	26
Prevalente patiënten	594	620	646
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor deucravacitinib in aanmerking komt	620	646	672

Marktpenetratie

De verwachte marktpenetratie van deucravacitinib werd door de registratiehouder geschat op 44%, 75% en 97% in jaar 1 tot en met jaar 3 na marktintroductie. Deze geleidelijke groei van het marktaandeel van deucravacitinib berust op het gegeven dat patiënten pas zullen wisselen van behandeling indien de effectiviteit van hun huidige behandeling onvoldoende is. Het Zorginstituut gaat mee in deze aanname van de registratiehouder.

Indicatieverbreding

Door de duidelijke positionering van de NVDV wordt geen off-label gebruik van deucravacitinib verwacht. Verder lopen er nu studies naar verschillende immuun-gerelateerde ziekten, zoals psoriasis arthritis, lupus en inflammatoire darmziekten.

2.2 Substitutie

Op basis van het NVDV-standpunt betreffende deucravacitinib wordt verwacht dat dit geleidelijk apremilast zal vervangen bij de behandeling van patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis. Aangezien deucravacitinib een klinische meerwaarde heeft ten opzichte van apremilast, zal de substitutie bijna 100% bedragen.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Deucravacitinib

Één verpakking van 28 stuks deucravacitinib (6 mg) kost €746,92.^[9] De dosering bedraagt 6 mg per dag.^[1] De jaarlijkse kosten komen daarmee uit op € 9.736,64 per patiënt per jaar.

De SPC van deucravacitinib geeft aan dat als een patiënt na 24 weken behandeling geen (symptomatische) verbetering vertoont, beëindiging van de behandeling moet worden overwogen.^[1] In de SPC van apremilast wordt hetzelfde geadviseerd.^[10] Ook de NVDV-richtlijn 'Psoriasis' belicht het beoordelen van het succes van snelwerkende geneesmiddelen tot 16 weken na het begin van de behandeling en voor langzamer werkende middelen tot 24 weken na het starten van de therapie. Succes kan worden gedefinieerd als een verbetering van 75% of meer in PASI of als een verbetering van 50 - 75% in combinatie met een DLQI-score van ≤ 5 . Echter, de NVDV heeft de specifieke behandeldoelen voor de behandeling van plaque psoriasis nog niet definitief vastgesteld; zie FT-rapport p.12. ^[2] Volgens de NVDV wordt behandelingsucces in de praktijk vooral gebaseerd op patiënttevredenheid, waarbij de afname in PASI score minder strikt wordt gehanteerd. De informatie met betrekking tot deze specifieke behandeldoelen is niet beschikbaar voor deucravacitinib. Daarom wordt in deze BIA aangenomen dat patiënten, die de behandeling daarmee starten, de volledige 3 jaar voltooien.

Apremilast

Voor apremilast is er een speciale startverpakking voor de eerste 14 dagen van de behandeling. Hierin wordt de dosering in 6 dagen geleidelijk opgebouwd (zie figuur 2). Vanaf dag 6 begint de onderhoudsdosering van tweemaal daags 30 mg.^[10] De AIP van de startverpakking bedraagt €290,73. Voor de onderhoudsverpakking is de AIP €602,52 per 56 stuks (30 mg).^[9] De jaarlijkse kosten komen daarmee uit op €7.843,75 in het startjaar en op €7.854,28 in een onderhoudsjaar. De werkelijke kosten liggen waarschijnlijk lager als gevolg van prijskortingen.

Op 22 februari 2024 heeft de CHMP positief geadviseerd over het toekennen van een handelsvergunning voor een generieke variant van apremilast.^[11] Het patent van Otezla® (spécialité van apremilast) verloopt waarschijnlijk in 2028. Daarna kunnen generieke versies op de markt komen.^[12] Hiermee zal waarschijnlijk een prijsdaling van apremilast worden ingezet.^[13]

Dag 1		Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6 en daarna	
AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Figuur 2 Doseringsschema apremilast eerste 6 dagen. ^[2]

Tabel 3 bevat voor beide middelen een overzicht van de berekening van de kosten per patiënt per jaar. Voor de incidente patiënten wordt ervan uit gegaan dat patiënten gemiddeld halverwege het jaar instromen, en wordt een halfjaarcorrectie toegepast.

Aangezien daarover geen specifieke data beschikbaar is, wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van deucravacitinib en apremilast bij behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen, die in aanmerking komen voor systemische behandeling

	Startjaar incl. halfjaarcorrectie	Startjaar excl. halfjaarcorrectie	Opvolgende jaren
Deucravacitinib	€ 4.868,32	€ 9.736,64	€ 9.736,64
Apremilast	€ 3.916,61*	€ 7.843,75	€ 7.854,28

*€290,73 + ($\frac{365}{2} - 14$) * €21,52

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal prevalentie patiënten, dat voor behandeling met deucravacitinib in aanmerking komt, is gelijk aan het aantal patiënten dat momenteel behandeld wordt met apremilast. Gecorrigeerd voor groei en een verwachte vergoeding in 2024, zijn dit 594 patiënten in jaar 1 en 26 incidentie patiënten per jaar.
- De marktpenetratie bedraagt achtereenvolgens 44%, 75%, en 97% in jaar 1 tot en met jaar 3.
- Deucravacitinib zal apremilast bijna geheel substitueren.
- Er bestaat volledige therapietrouw (100%).
- Alle met deucravacitinib behandelde patiënten voltooien 3 jaar behandeling.
- Gedurende het jaar zullen incidentie patiënten starten met de behandeling met deucravacitinib. Gemiddeld genomen starten deze patiënten halverwege het jaar (bij falen eerdere behandeling) en niet aan het begin van het jaar. Daarom wordt voor de incidentie patiënten een halfjaarcorrectie toegepast.

3 Budgetimpactanalyse

3.1 Budgetimpact

Tabel 4 bevat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer deucravacitinib wordt toegevoegd aan het behandelingsarsenaal bij de indicatie matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen, die in aanmerking komen voor systemische behandeling.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van deucravacitinib aan het behandelarsenaal voor behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling

Jaar	Markt- penetratie	Aantal patiënten			Totale kosten/jaar		Totale kosten/jaar
		Starten		Onder- houd	deucravacitinib	apremilast	inclusief substitutie
		Prevalent	Incident				
1	44%	261	11	0	€ 2.594.813	€ 2.090.301	€ 504.512
2	75%	193	20	272	€ 4.624.902	€ 3.728.539	€ 896.363
3	97%	142	25	485	€ 6.226.579	€ 5.021.053	€ 1.205.526

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een inschatting van de potentiële meerkosten als deucravacitinib (Sotyktu®) beschikbaar komt voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling, waarbij orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele middelen met een 'eerstelijnslabel' (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontra-indiceerd is.

Het Zorginstituut schat dat er in het derde jaar na marktintroductie sprake zal zijn van een marktpenetratie van 97%, en dat dan 652 patiënten behandeld zullen worden met deucravacitinib. De kosten per patiënt per jaar zullen €9.736 bedragen. De totale kosten komen daarmee uit op €6,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Rekening houdend met substitutie van apremilast zal toepassing van deucravacitinib (Sotyktu®) bij deze patiënten in het derde jaar gepaard gaan met meerkosten, die geraamd worden op €1,2 miljoen. Hierbij is uitgegaan van de apotheekinkoopprijs (AIP) van apremilast. De daadwerkelijke nettoprijs is volgens het Zorginstituut echter lager als gevolg van prijskortingen.

Hierbij bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten dat uiteindelijk behandeld wordt met deucravacitinib. Het is mogelijk dat al in jaar 2 (aanzienlijk) meer dan 75% van de patiënten met deucravacitinib behandeld zullen worden wegens minder toxische bijwerkingen en een hogere effectiviteit dan apremilast. Volledige substitutie van apremilast in jaar 3 behoort dan tot de mogelijkheden; zeker als door de nadelige effecten van apremilast meer patiënten de behandeling daarmee staken dan bij behandeling met deucravacitinib. De budgetimpact zal dan licht hoger uitvallen.

Daarnaast dient er rekening mee te worden gehouden dat het patent van apremilast waarschijnlijk in 2028 verloopt. De uitgaven aan apremilast zouden daarna ook door de introductie van generieke varianten snel kunnen afnemen.

De inhoudelijke bespreking van de BIA is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 januari 2024.

5 Referenties

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken Deucravacitinib 2023.
2. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Psoriasis. 2023.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. NVDV-Standpunt voorschrijven deucravacitinib bij volwassenen met matige tot ernstige psoriasis. 2023.
4. Nivel (2022). Cijfers over ziekten en aandoeningen op jaarbasis. Retrieved 16-08-2023, from <https://www.nivel.nl/nl/resultaten-van-onderzoek/cijfers-ziekten-en-aandoeningen-op-jaarbasis>.
5. Zorginstituut Nederland. GVS-advies dimethylfumaraat (Skilarence®) bij plaque psoriasis. 2018.
6. Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolking: geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari. 2023
7. VEKTIS. Add-on declaratiedata
8. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol 2013; 133: 377-85.
9. G Standaard. Z-Index november 2023.
10. European Medicines Agency (2015). Samenvatting van de productkenmerken Apremilast.
11. European Medicines Agency (2024). Apremilast Accord. Retrieved 26 februari 2024, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apremilast-accord>.
12. Octrooicentrum Nederland (2024). 300994 Productnaam: Apremilast of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan. Retrieved 1 maart 2024, from https://mijnoctrooi.rvo.nl/fo-eregister-view/search/details/300994_SPC/0/1/1/10/0/1/0/null_en_null/KHRpdGVsOihhcHJlbWlsYXN0ICkplIEFORCBwYXRlbnRSZWNvcnRTZXE6MQ==?locale=nl.
13. SFK. Prijzen generieke middelen dalen nauwelijks na 1,5 jaar. Pharmaceutisch Weekblad 2017.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor
deucravacitinib (Sotyktu®) bij de behandeling
van matige tot ernstige plaque psoriasis bij
volwassenen die in aanmerking komen voor
systemische behandeling

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 6 februari 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022032101
Volgnummer	2023040017
	Contactpersoon: Dhr. Mr. Drs. K.G. Watson MD, plv. secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen; kwatson@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. Drs. L.M. Brouwer
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Bristol Meyers Squibb

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—13

- 1.1 Geregistreerde indicatie—13
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—13
- 1.3 Epidemiologie—13
- 1.4 Onderzoeksvraag—13
- 1.5 Literatuurstudie—14

2 Methoden—15

- 2.1 PICO—15
- 2.2 Modelsettings—20
- 2.3 Inputgegevens—24
 - 2.3.1 Transities tussen gezondheidstoestanden—24
 - 2.3.2 Utiliteiten—26
 - 2.3.3 Kosten—31
 - 2.3.4 Modelaannames—38
- 2.4 Validatie—39
 - 2.4.1 Validatie van het conceptuele model en van de input data—39
 - 2.4.2 Technische validatie—39
 - 2.4.3 Output validatie—39
- 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—40
 - 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—40
 - 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—40
 - 2.5.3 Scenarioanalyses—40
 - 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—41

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—43

- 3.1 Ziektebelasting—43
- 3.2 Incrementele en totale effecten—43
- 3.3 Incrementele en totale kosten—44
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—44
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—44
 - 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses—44
 - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—45
 - 3.5.3 Scenarioanalyses—46
 - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—47

4 Discussie & Conclusies—49

5 Referenties—53

Bijlage 1: Klinische studies—57

Bijlage 2: Patiëntkarakteristieken klinische studie—58

Bijlage 3: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse—59

Bijlage 4: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses—61

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van deucravacitinib (Sotyktu®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses, die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd, stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland de kosten en effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Daardoor wordt duidelijk hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) de samenleving extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet in deze berekening worden meegenomen. Hierbij is het maatschappelijk perspectief altijd het uitgangspunt. Bij de kosten gaat het bijvoorbeeld om kosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Bij de effecten gaat het zowel om het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven. Dit wordt uitgedrukt in zogenaamde QALY (*quality adjusted life year*): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses, die de registratiehouder heeft uitgevoerd en aangeleverd, stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Deucravacitinib (Sotyktu®) is geïndiceerd voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling.

Zorginstituut Nederland is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een sequentieel Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 12 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 58 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is deucravacitinib vergeleken met apremilast.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 18,84 QALYs per patiënt door inzet van deucravacitinib.

Bij apremilast is dit 18,72 QALYs. Ten opzichte van apremilast is de totale incrementele gezondheidswinst van deucravacitinib 0,12 QALYs per patiënt. De winst in QALYs wordt enkel gedreven doordat meer patiënten meer tijd in hogere *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) respons-categorieën doorbrengen met een hogere kwaliteit van leven en niet door een langere levensduur.

Aangenomen wordt dat psoriasis en bijbehorende behandelingen geen invloed hebben op het aantal gewonnen levensjaren van patiënten. Daarom worden geen resultaten over gewonnen levensjaren geschat of gerapporteerd.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt (exclusief mantelzorgkosten en indirecte medische kosten) bedragen €184.120 voor deucravacitinib en €180.377 voor apremilast. De incrementele kosten per patiënt bedragen €3.742. Deze incrementele kosten berusten met name op hogere behandel- en monitorkosten van deucravacitinib ten opzichte van apremilast. Het merendeel van de totale kosten is het gevolg van behandeling met de 'basket of biologicals' (BoB). Deze vallen lager uit voor deucravacitinib. Vanwege een langere behandelduur van deucravacitinib ten opzichte van apremilast, worden patiënten na deucravacitinib minder lang met BoB behandeld ten opzichte van apremilast.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van €31.665 per gewonnen QALY ten opzichte van apremilast.

De deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA) laten zien dat het model vooral gevoelig is voor de klinische effecten van deucravacitinib en apremilast (transitiekansen naar de verschillende PASI toestanden) en de jaarlijkse kans op discontinuatie van apremilast en deucravacitinib. Aangezien de utiliteiten onderverdeeld zijn in meerdere individuele parameters, komen deze niet direct naar voren als parameters waar het model voornamelijk gevoelig voor is. Hierdoor wordt de onzekerheid rondom de utiliteiten in de DSA onderschat.

Volgens de resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA) van de registratiehouder is de kans dat deucravacitinib bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY kosteneffectief is ten opzichte van apremilast ongeveer 11%. De ICER van de 1.000 simulaties door de registratiehouder was €27.319 per gewonnen QALY.

De volgende scenarioanalyses hadden een grote invloed op de ICER:

- Een discontinuatiepercentage van 16% voor beide behandelingen (verhoging ICER naar €62.792/QALY)
- De klinische effectiviteit gebaseerd op POETYK-PSO-2 (verhoging ICER naar 63.548)
- Het gebruik van de gepoolde POETYK-PSO utiliteiten (verhoging ICER naar €55.414/QALY)
- Het gebruik van utiliteiten uit de NICE beoordeling brodalumab (verlaging ICER naar €16.553/QALY)
- Het gebruik van utiliteiten voor BOZ gebaseerd op placebo PASI respons (verhoging ICER naar €52.447)

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en

resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten zijn onderstaand vermeld. Voor de overige kritiekpunten wordt verwezen naar het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (Richtlijn economische evaluaties, Zorginstituut Nederland, 2016 ^[1]) bij de volgende onderdelen:

- In de DSA en PSA missen de inputparameters en de bijbehorende ranges van de baseline utiliteit gebruikt voor BOZ. De registratiehouder geeft aan dat het meenemen van de baseline utiliteit in de PSA zou kunnen leiden tot een dubbel telling in onzekerheid, aangezien de veranderingen ten opzichte van de baseline utiliteit al gevarieerd worden. Voor de DSA geeft de registratiehouder aan dat het meenemen van de baseline utiliteit geen effect zal hebben op incrementele uitkomsten. In beide argumenten kan het Zorginstituut zich niet vinden. Daarnaast zijn de parameters behorend bij BoB (de transitiekansen, de marktaandeelen, het discontinuatiepercentage, de frequentie zorgactiviteiten, het percentage ernstige infecties) niet in de sensitiviteitsanalyses meegenomen. Dit ondermijnt de waarde en de betrouwbaarheid van de uitkomsten.

In het model is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten:

- De BOZ kosten bestaan uit hospitalisatie, polikliniekbezoek, spoedzorg en lichttherapie gebaseerd op een retrospectieve cohortstudie (DISCOVER) van de registratiehouder, die is uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (VK). Daarin lijken de kosten voor tweedelijnszorg per patiënt per jaar weinig te verschillen pre- en post-discontinuatie bij een biological. Omdat deze studie in het VK is uitgevoerd, is het onzeker of de uitkomsten de Nederlandse klinische praktijk correct weergeven. Het Zorginstituut merkt op dat, door het niet meenemen van ziekenhuisopnames en spoedzorg, de kosten binnen de gezondheidszorg gedurende behandeling met apremilast en deucravacitinib veel lager liggen dan de kosten voor BOZ. Ook zijn de prijzen voor ziekenhuiszorg in het VK waarschijnlijk anders dan in Nederland. De registratiehouder heeft echter noch adequaat toegelicht noch inhoudelijk onderbouwd waarom de BOZ kosten in de base-case, ondanks deze discrepantie en onzekerheden, ook valide (zouden) zijn in de Nederlandse klinische praktijk. De BOZ kosten zijn ook niet gevalideerd met Nederlandse experts. De BOZ kosten gebaseerd op DISCOVER zijn in scenarioanalyses met 10%, 25% en 50% gereduceerd, resulterend in een ICER van respectievelijk €33.490; €36.227 en €40.789 per QALY. De schatting van de BOZ kosten door de registratiehouder acht het Zorginstituut als te hoog voor de Nederlandse klinische praktijk. Op basis van de gevraagde scenarioanalyses heeft het Zorginstituut de BOZ kosten daarom met 50% gereduceerd in zijn ICER-berekening.

Er is (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De registratiehouder heeft gesteld de oorspronkelijke utiliteiten uit de POETYK-studies niet gebruikt te hebben in de base-case *'wegens een "ceiling effect" door een te hoge baseline utiliteit'* en overschrijdingen van de Nederlandse algemene populatie utiliteiten. De registratiehouder heeft volgens het Zorginstituut echter niet onderbouwd dat het onmogelijk is de data uit de POETYK-studies te gebruiken. De registratiehouder heeft herhaalde, uitdrukkelijke verzoeken vanuit het Zorginstituut niet opgevolgd om de data aanvullend te analyseren (i.e. met behulp van additionele lineaire regressies waarbij voor verschillende covariaten is gecorrigeerd) en op die manier de

utiliteiten voor de analyse te bepalen. De registratiehouder heeft ook niet aangetoond dat in deze populatie voor geen enkel stadium de Nederlandse algemene utiliteiten niet overschreden kunnen worden. Het Zorginstituut acht deze onzekerheden van grote waarde, omdat de utiliteiten cruciaal zijn voor de uiteindelijke uitkomsten en de POETYK-studies wel worden gebruikt om de verdeling over de verschillende ziektestadia te schatten. Het Zorginstituut heeft hierdoor onvoldoende vertrouwen in de utiliteiten in base-case. Om de onzekerheid van de utiliteiten inzichtelijk te maken neemt het Zorginstituut de originele POETYK utiliteiten mee als bovengrens van een ICER range. De ondergrens van deze ICER range gaat uit van de utiliteiten uit de base-case.

- De POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 zijn niet gepoold volgens gangbare statistische methoden. Dit vergroot de kans op vertekening. De patiëntkarakteristieken komen niet volledig overeen in beide studies. Er zijn verschillen geconstateerd in etniciteit, eerdere systemische behandeling en gewicht. Er is tevens een verschil te zien in de effecten in de deucravacitinib arm tussen beide studies, met een PASI 75 van respectievelijk 69,3% en 58,7% in POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2. In de aanvullende scenarioanalyses, waarin de effectiviteitsdata uit elke studie afzonderlijk gebruikt wordt, leidt dit tot ICER's van €27.527 en €63.548 per QALY voor respectievelijk POETYK-PSO 1 en POETYK-PSO-2.
- De patiënten in de POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 studies komen niet volledig overeen met de patiënten die in Nederland behandeld zullen worden. In Nederland zal 100% van de patiënten al een eerdere systemische behandeling gehad hebben, terwijl in de studies 40% therapie-naïef was. De registratiehouder vermeldt dat subgroep analyses geen verschillen in respons op deucravacitinib vertoonden. Daarnaast heeft de Nederlandse patiëntenpopulatie, als gevolg van partiële respons uit het eerdere behandeltraject, een lagere absolute PASI score dan de patiënten in de studies (respectievelijk 11,3 en 21,1). Door deze lagere absolute PASI scores kan er in de Nederlandse praktijk sprake zijn van een uiteindelijk lagere effectiviteit van deucravacitinib. De registratiehouder gaf aan dat klinische experts niet verwachten dat bovenstaande observaties de representativiteit van de gemodelleerde patiëntenpopulatie verminderen. Het Zorginstituut kon dit echter niet verifiëren aan de hand van de bijgeleverde notulen. Daarnaast verschillen ook de klinische effectmaten tussen de POETYK-studies en de Nederlandse klinische praktijk om het succes van een behandeling te bepalen na de inductieperiode van 24 weken. De NVDV geeft aan dat afhankelijk van patiënttevredenheid een behandeling ook voortgezet of gestopt wordt in plaats van alleen op basis van het bereiken van een $PASI \geq 75$. Dit kan leiden tot een onderschatting van de kosten, aangezien patiënten een behandeling mogelijk continueren ondanks een $PASI < 75$. Daarentegen zal er in Nederland door de lagere baseline score minder effectiviteit waargenomen worden, waardoor een lager percentage een $PASI \geq 75$ zal bereiken. Het is onzeker wat het effect is van bovengenoemde discrepanties op de generaliseerbaarheid van de POETYK-studies naar de Nederlandse praktijk, en dus op de doorvertaling van het model naar de Nederlandse klinische praktijk.

Tot slot is er bij het volgende aspect gebrek aan bewijs:

- Aangenomen is dat de utiliteit van BOZ gelijk is aan de baseline utiliteit. De registratiehouder geeft meerdere argumenten waarom dit geoorloofd is. Zo zijn de placebo-responses in de POETYK-studies volgens de registratiehouder toe te schrijven aan verlichting van stress door deelname aan klinische studie en het placebo-effect. Plaque psoriasis is een ziekte met perioden van remissie en opvlammingen, waardoor het gelijkstellen van de utiliteit van BOZ aan de baseline utiliteit volgens het Zorginstituut mogelijk toch een onderschatting zou

kunnen zijn.

Eindconclusie

Een aantal onzekerheden in de farmaco-economische analyse kon niet geheel worden opgehelderd. Het Zorginstituut concludeert echter alles overziende dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

De registratiehouder rapporteert een deterministische ICER van €31.665 per gewonnen QALY en een probabilistische ICER van €27.319 per gewonnen QALY. Dit verschil berust op een relatief klein verschil in QALY's. Daardoor heeft een kleine variatie in incrementele QALY's of kosten een groot effect op de ICER. Het Zorginstituut is echter van mening dat 1) de huidige toepassing van de utiliteiten onvoldoende onderbouwd is, en 2) dat de kosten van best ondersteunende zorg (BOZ) door de registratiehouder te hoog zijn ingeschat. Een ICER-range maakt deze onzekerheden (de toegepaste utiliteiten en de BOZ kosten) inzichtelijk. Het Zorginstituut heeft in dit kader de BOZ kosten voor beide eindpunten van de range gereduceerd met 50%. De ondergrens van de range bestaat uit de base-case utiliteiten die de registratiehouder heeft toegepast. Voor de bovengrens van de range past het Zorginstituut de originele utiliteiten uit de POETYK-studies toe. De deterministische ICER-range loopt van €40.789 per gewonnen QALY (utiliteiten base-case en 50% reductie BOZ kosten) tot €71.381 per gewonnen QALY (originele POETYK utiliteiten en 50% reductie BOZ kosten). Uitgaande van deze deterministische ICER-range zou de prijs van deucravacitinib met 10 tot 15% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €20.000 per QALY te vallen.

De inhoudelijke bespreking van dit rapport is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 22 januari 2024.

Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
BioCAPTURE	Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry with Biologics
BoB	Basket of biologics
BOZ	Best ondersteunende zorg
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta Analysis
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven

VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van deucravacitinib (Sotyktu®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van deucravacitinib (Sotyktu®) voor de indicatie *matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling*. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van analyses van de registratiehouder.

De patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, vormt het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld op basis van:

- De vergelijkende behandeling
- De analysetechniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse voor deucravacitinib vindt plaats bij patiënten conform de volgende daarvoor geregistreerde indicatie:

Deucravacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling.^[2]

De vergoedingsaanvraag van deucravacitinib is gebaseerd op het 'Standpunt' van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV; beroepsgroep), die een gelijke plaatsbepaling ziet voor deucravacitinib als apremilast.^[3] Er wordt vergoeding van deucravacitinib aangevraagd voor de systemische behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen wanneer orale systemische therapie wenselijk is en behandeling met conventionele systemische middelen (acitretine, ciclosporine, dimethylfumaraat, methotrexaat) gecontra-indiceerd is. Dit laatste is het geval bij een inadequate respons, het niet bereiken van behandelingsucces, een nieuwe contra-indicatie, intolerantie en/of bijwerkingen.

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Voor meer informatie zie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

1.3 **Epidemiologie**

Voor meer informatie zie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

1.4 **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van deucravacitinib in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in deucravacitinib in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele

kosteneffectiviteitsratio (ICER) van deucravacitinib ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5

Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline (In-Process), Embase, Econlit, PsycInfo en Cochrane op 31 mei 2021 en geüpdatet op 31 mei 2021. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in *peer reviewed* tijdschriften, congrespublicaties en HTA-websites van verschillende landen.

Voor het farmaco-economisch model is een gerichte literatuurstudie uitgevoerd naar modelmatige economische evaluaties bij HTA-beoordelingen van psoriasis behandelingen. Drieënzestig bronnen betroffen een (voldoende gedetailleerde) economische evaluatie. Uiteindelijk werden de overzichten van de (zeven) Engelse en één Nederlandse studie weergegeven. Alle Engelse publicaties maakten gebruik van een Markov model. Daarin betrof één model een sequentiemodel. De andere modellen vergeleken één behandellijn voor twee tot tien biologicals.^[4-10] De Nederlandse publicatie was tevens een sequentiemodel.^[11]

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studies, die zijn uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag. POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 zijn als uitgangspunten genomen voor het opstellen van het model.^[12, 13] Dit waren twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en apremilast gecontroleerde fase III studies. In deze studies werden volwassen patiënten geïncludeerd met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische behandeling of lichttherapie. Patiënten werden behandeld met deucravacitinib, apremilast of placebo. De patiënten, die deze studies completeerden, konden worden ingesloten in een lopend, enkelarmig, open-label, lange termijn extensie onderzoek (POETYK-PSO-LTE) waarin alle patiënten werden behandeld met deucravacitinib. De belangrijkste klinische uitkomsten uit deze studie, die zijn gebruikt voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model, zijn respectievelijk PASI-respons, kans op discontinuatie, bijwerkingen en kwaliteit van leven.

2 Methoden

2.1 PICO

In tabel 1 staat de PICO beschreven.

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen met matige-ernstige plaque-psoriasis die in aanmerking komen voor systemische behandeling
Interventie	Deucravacitinib
Controle-interventie	Apremilast
Uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Verandering in PASI respons-categorie• Kwaliteit van leven• Ongunstige effecten

De registratiehouder heeft voor het economische model de twee fase III studies (POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2) samengevoegd (gepoold) om de statistische power te vergroten, en om zo de uitkomsten van de vergelijkingen preciezer te kunnen inschatten. De fase III studies zijn ook gepoold aangeleverd aan, en geaccepteerd door, de EMA en de FDA. Er zijn geen matching procedures gebruikt bij het poolen van de gegevens. Ook is de methodologie, die is gebruikt voor het analyseren van de eindpunten met behulp van gepoolde gegevens, dezelfde als die voor de analyses van de eindpunten in de afzonderlijke studies. De registratiehouder acht het poolen van de gegevens uit beide studies gerechtvaardigd vanwege:

1. De opzet van POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 was identiek tot week 24.
2. De in- en exclusiecriteria in POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 waren identiek.
3. Beide onderzoekspopulaties waren vergelijkbaar in bijna alle aspecten. Het enige relevante verschil was dat 18,2% van de proefpersonen in POETYK-PSO-1 Aziatisch was vergeleken met 4,3% van de proefpersonen in POETYK-PSO-2.

Verder had in POETYK-PSO-1 een iets groter deel van de patiënten al eerder systemische biologische therapieën gebruikt dan in POETYK-PSO-2. In POETYK-PSO-2 was een iets groter deel van de patiënten naïef wat betreft eerdere systemische behandeling in vergelijking met POETYK-PSO-1.^[12, 13] Volgens de registratiehouder kon dit worden toegeschreven aan de verdeling van de POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 onderzoeksgroepen over verschillende landen.

De gepoolde patiëntkarakteristieken en de gepoolde effectiviteit worden in tabellen 2 en 3 weergegeven, de afzonderlijke kenmerken in bijlage 2 en de afzonderlijke effectiviteit in tabel 4. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder aanvullende scenarioanalyses toegevoegd waarin de effectiviteitsdata uit elke studie afzonderlijk gebruikt wordt.

De registratiehouder heeft de patiëntenpopulatie uit de POETYK-studies vergeleken met de Nederlandse populatie uit het BioCAPTURE register. In de studie van Van

den Reek et al. (2018) werden de baseline patiënt- en behandelkarakteristieken beschreven van 239 psoriasispatiënten, die in de periode 2005-2015 startten met een biological.^[14] Bij diagnose was de mediane leeftijd van deze populatie 21,9 jaar (range: 0 - 61,8). Bij start van de eerste conventionele systemische behandeling was de gemiddelde leeftijd 37,8 jaar (SD:12,5) en bij start van de eerste biological 46,8 jaar (SD:13,2). Van de patiënten was 61,5% man. In een andere publicatie vanuit het BioCAPTURE register met 700 Nederlandse psoriasispatiënten, die in de periode 2005-2021 behandeld werden met een biological, was de gemiddelde leeftijd bij start van de eerste biological 47,9 jaar (SD:13,2) en was 63,2% van de patiënten man.^[15]

Tabel 2 Patiëntkarakteristieken bij behandeling met deucravacitinib, apremilast en placebo (samengevoegde POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 analyse)

	deucravacitinib N=843	apremilast N=422	placebo N=421
Leeftijd – in jaren (gemiddelde, bereik)	46,5 (18; 84)	45,7 (18; 79)	47,5 (18; 83)
Gewicht – in kg (gemiddelde, bereik)	90,6 (36,0;180,0)	91,1 (45,5; 187,3)	90,6 (46,3; 181,6)
Geslacht, aantal (%)			
Man	566 (67,1)	267 (63,3)	294 (69,8)
Vrouw	277 (32,9)	155 (36,7)	127 (30,2)
Etniciteit, aantal (%)			
Wit	741 (87,9)	368 (87,2)	360 (85,5)
Zwart of Afrikaans-Amerikaans	10 (1,2)	10 (2,4)	12 (2,9)
Aziatisch	83 (9,8)	40 (9,5)	42 (10,0)
Overig	9 (1,1)	4 (0,9)	7 (1,7)
Ziekte duur, aantal jaren (gemiddelde)	18,6	18,5	18,9
sPGA score, aantal (%)			
3 = gematigd	665 (78,9)	335 (79,4)	345 (81,9)
4 = ernstig	178 (21,1)	87 (20,6)	75 (17,8)
PASI, gemiddelde	21,1	21,6	20,9
Lichaamsoppervlakte, gemiddelde	26,4	27,6	25,3
Eerder gebruik van systemische behandelingen, aantal (%)			
Naïef	369 (43,8)	173 (41,0)	173 (41,1)
Systemische behandelingen	474 (56,2)	249 (59,0)	248 (58,9)
Biologische behandelingen	295 (35,0)	145 (34,4)	146 (34,7)
Lichttherapie	346 (41,0)	166 (39,3)	162 (38,5)

Tabel 3: Effectiviteit van deucravacitinib en apremilast (samengevoegde POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 analyse)

	Deucravacitinib (N=843)	Placebo (N=421)	Apremilast (N=422)
PASI 75 in Week 16, n (%)^a	465 (55,2)	45 (10,7)	160 (37,9)
Verschil (95% CI)		44,5(40,0, 48,9)	17,3(11,5, 23,0)
Odds ratio (95% CI)		10,4(7,4, 14,5)	2,0 (1,6, 2,6)
p-waarde ^a		<0,0001	<0,0001
PASI 75 in Week 24, n (%)	526 (62,9)	-	160 (37,9)
Verschil (95% CI)		-	25,0(19,3, 30,7)
Odds ratio (95% CI)		-	2,8(2,2, 3,5)
p-waarde ^a		-	<0,0001
PASI 90 in Week 16, n (%)	256 (30,4)	14 (3,3)	79 (18,7)
Verschil (95% CI)		27,0(23,5, 30,6)	11,7(6,8, 16,5)
Odds ratio (95% CI)		12,8(7,4, 22,3)	1,9(1,4, 2,5)
p-waarde ^a		<0,0001	<0,0001
PASI 90 in Week 24, n (%)	304 (36,4)	-	87 (20,6)
Verschil (95% CI)		-	15,8(10,7, 20,8)
Odds ratio (95% CI)		-	2,2(1,7, 2,9)
p-waarde ^a		-	<0,0001
PASI 100 in Week 16, n (%)	99 (11,7)	4 (1,0)	16 (3,8)
Verschil (95% CI)		10,8(8,4, 13,2)	8,0(5,1, 10,8)
Odds ratio (95% CI)		13,8(5,1, 37,7)	3,4(2,0, 5,8)
p-waarde ^a		<0,0001	<0,0001
PASI 100 in Week 24, n (%)	124 (14,8)	-	28 (6,6)
Verschil (95% CI)		-	8,2(4,8, 11,6)
Odds ratio (95% CI)		-	2,5(1,6, 3,8)
p-waarde ^a		-	<0,0001

^a p-waardes zijn verkregen met behulp van een gestratificeerde Cochrane-Mantel-Haenszel-test, p-waarden zijn deucravacitinib versus placebo en deucravacitinib versus apremilast. Nominaal significante p-waarden zijn aangeduid in *cursief*.

Tabel 4: Effectiviteit van deucravacitinib en apremilast (POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 apart)

	POETYK-PSO-1			POETYK-PSO-2		
	Deucravacitinib (N=332)	Placebo (N=166)	Apremilast (N=168)	Deucravacitinib (N=511)	Placebo (N=255)	Apremilast (N=254)
PASI 75 in Week 16, n (%)^a	194 (58,4)	21 (12,7)	59 (35,1)	271 (53,0)	24 (9,4)	101 (39,8)
Vershil (95% CI)		46,1 (38,9, 53,2)	23,0 (14,1, 31,8)		43,7 (38,0, 49,3)	13,4 (6,2, 20,7)
Odds ratio (95% CI)		11,1 (6,5, 19,0)	2,6 (1,8, 3,9)		10,5 (6,7, 16,6)	1,8 (1,3, 2,4)
p-waarde ^a		<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,0004
PASI 75 in Week 24, n (%)	230 (69,3)	-	64 (38,1)	296 (58,7)	-	96 (37,8)
Vershil (95% CI)		-	31,0(22,2, 39,8)		-	21,1 (13,9, 28,3)
Odds ratio (95% CI)		-	3,8 (2,5, 5,6)		-	2,4 (1,8, 3,4)
p-waarde ^a		-	<0,0001		-	<0,0001
PASI 90 in Week 16, n (%)	118 (35,5)	7 (4,2)	33 (19,6)	138 (27,0)	7 (2,7)	46 (18,1)
Vershil (95% CI)		31,6 (25,8, 37,5)	15,8 (8,2, 23,5)		24,3 (19,9, 28,7)	9,0(3,1, 14,9)
Odds ratio (95% CI)		16,2 (6,9, 37,7)	2,4 (1,5, 3,8)		11,4 (5,5, 23,9)	1,7 (1,2, 2,6)
p-waarde ^a		<0,0001	0,0002		<0,0001	0,0046
PASI 90 in Week 24, n (%)	140 (42,2)	-	37 (22,0)	164 (32,5)	-	50 (19,7)
Vershil (95% CI)		-	20,0 (11,9, 28,2)		-	13,0 (6,9, 19,2)
Odds ratio (95% CI)		-	2,6 (1,7, 4,1)		-	2,1(1,4, 3,0)
p-waarde ^a		-	<0,0001		-	0,0001
PASI 100 in Week 16, n (%)	47 (14,2)	1 (0,6)	5 (3,0)	52 (10,2)	3 (1,2)	11 (4,3)
Vershil (95% CI)		13,7 (9,8, 17,6)	11,3 (6,8, 15,8)		9,0 (6,0, 11,9)	5,9 (2,3, 9,4)
Odds ratio (95% CI)		31,3 (4,1, 239,4)	5,8 (2,2, 15,3)		9,2 (2,9, 29,4)	2,6 (1,3, 5,0)
p-waarde ^a		<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,0051
PASI 100 in Week 24, n (%)	58 (17,5)	-	11 (6,5)	66 (13,1)	-	17 (6,7)
Vershil (95% CI)		-	11,1 (5,6, 16,6)		-	6,5 (2,3, 10,7)
Odds ratio (95% CI)		-	3,2 (1,6, 6,3)		-	2,2 (1,2, 3,8)
p-waarde ^a		-	0,0007		-	0,0066

^a p-waardes zijn verkregen met behulp van een gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-test, p-waarden zijn deucravacitinib versus placebo en deucravacitinib versus apremilast. Nominaal significante p-waarden zijn aangeduid in *cursief*.

Discussie PICO

De registratiehouder heeft de patiëntkarakteristieken van POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 gevalideerd met Nederlandse klinische experts.^[16] De patiëntkarakteristieken kwamen over het algemeen overeen met de Nederlandse klinische praktijk. Hierbij werden twee uitzonderingen beschreven. Ten eerste was de gemiddelde PASI baselinewaarde in de studies hoger dan in de beoogde Nederlandse patiëntenpopulatie. Bij een hogere PASI baselinewaarde is het gemakkelijker om een grotere reductie te bereiken, waardoor er in de Nederlandse praktijk mogelijk minder effectiviteit waargenomen zal worden. Dit komt doordat het in de Nederlandse praktijk patiënten betreft met een lagere absolute PASI score. Deze lagere absolute PASI score is het resultaat van een eerder behandeltraject met al een partiële respons.^[16] Dit is bevestigd door de NVDV.^[17] Het is onzeker wat het effect is van deze discrepantie op de kosteneffectiviteitsresultaten. Ten tweede was het percentage patiënten met voorgaande systemische behandeling in deze studies relatief laag in vergelijking met de Nederlandse patiëntenpopulatie. In Nederland wordt namelijk bij alle patiënten een voorgaande systemische therapie verwacht.^[16] De registratiehouder gaf aan dat klinische experts niet verwachten dat deze observaties de representativiteit van de gemodelleerde patiëntenpopulatie verminderen. Dit kon het Zorginstituut niet verifiëren aan de hand van de bijgeleverde notulen. Daarnaast gaf de registratiehouder aan dat subgroup analyses geen verschillen vertoonden in respons op deucravacitinib tussen patiënten die wel of niet eerder behandeld waren met conventionele therapie en/of biologicals. Deze subgroup analyse is niet aangeleverd door de registratiehouder. De vergelijking van de POETYK populatie met literatuurgegevens van de Nederlandse populatie laat vergelijkbare karakteristieken zien op basis van leeftijd en geslacht. De absolute baseline PASI score bij start van een biological in Nederland heeft de registratiehouder niet beschreven. Een recente BioCAPTURE publicatie uit 2022 rapporteerde een gemiddelde PASI baselinewaarde van 11,3 voor de start met een (nieuw) biological.^[15] Deze waarde ligt, zoals ook benoemd door klinische experts, lager dan de absolute PASI baselinewaarde in de POETYK-studies.

Volgens de NVDV-richtlijn 'Psoriasis' is er geen eenduidige definitie of classificatie van de ernst van de ziekte.^[18] In de Europese consensus van 2011 werd matig-ernstige psoriasis geassocieerd als PASI>10 of lichaamsoppervlak [BSA]>10 en DLQI>10. In 2019 was de meest ondersteunde definitie vanuit de International Psoriasis Council (IPC) de dichotome definitie, waarin psoriasispatiënten geassocieerd dienen te worden óf als a) kandidaat voor topicale therapie óf als b) kandidaat voor systemische therapie. De laatstgenoemde groep moet daarnaast voldoen aan één van de volgende criteria: BSA>10%, betrokkenheid van specifieke gebieden en/of falen van topicale therapie.^[18, 19] Het Zorginstituut merkt op dat deze definities redelijk overeenkomen met de geïncludeerde populatie in de klinische studies, waarbij de inclusiecriteria een PASI≥12, sPGA≥3 en lichaamsoppervlakte ≥10% betroffen.^[12, 13]

De registratiehouder heeft beide registratiestudies gepoold door middel van een niet gangbare statistische methode. Dit vergroot de kans op vertekening. Bij vergelijking van de patiëntkarakteristieken is naast het verschil in etniciteit ook een verschil te zien in gewicht van de geïncludeerde patiënten en duur van de ziekte. Volgens de klinische relevantiegrens in het farmacotherapeutisch rapport (gebaseerd op de EMA-richtlijn) is een verbetering van ≥90% op PASI het beste bewijs van effectiviteit, terwijl een verbetering van ≥75% op PASI ook klinisch relevant wordt geacht.^[20] Na 24 weken is er een verschil te zien tussen PSO-POETYK-1 en PSO-POETYK-2, waarbij in de deucravacitinib-groep respectievelijk 69,3% en 58,7% een PASI 75 bereikt. De effectiviteit lijkt vertekend te worden door POETYK-PSO-1. Dat wordt bevestigd in de aanvullende scenarioanalyses met de individuele

effectiviteitsdata met ICER's van €27.527 en €63.548 voor respectievelijk POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2. Het Zorginstituut ziet dit als een grote onzekerheid in het model.

Er is na de conventionele systemische behandelingen noch een vastgestelde plaats van de verschillende biologicals en apremilast ten opzichte van elkaar noch een landelijke voorkeur in volgorde van gebruik. In augustus 2023 heeft de NVDV ten behoeve van dit vergoedingsdossier een 'Standpunt' uitgewerkt dat in de toekomst zal worden opgenomen in de NVDV-richtlijn 'Psoriasis'.^[3] Hierin documenteert de NVDV voor deucravacitinib dezelfde gebruiksvoorwaarden te zullen hanteren als bij het voorschrijven van apremilast. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in de vergelijkende behandeling.

2.2

Modelsettings

Tabel 5 vermeldt de belangrijkste modelparameters. De modelstructuur is weergegeven in figuur 1. Het model bestaat uit een sequentieel Markov model met zes elkaar uitsluitende gezondheidstoestanden. De modelstructuur heeft de registratiehouder gebaseerd op Markov-modellen die zijn gebruikt in de National Institute of Health and Care Excellence (NICE) beoordelingen (TA's) bij psoriasis, wegens gebrek aan Nederlandse gepubliceerde psoriasis modellen. De inductiefase is gebaseerd op de structuur van het York-model dat in 2006 werd gepubliceerd als onderdeel van de NICE beoordeling van etanercept en efalizumab bij psoriasis (TA103).^[21]

De elkaar uitsluitende gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de behandelfase van de patiënt, waarmee uiteindelijk de patiëntenverdeling over de PASI respons-categorieën berekend wordt. Psoriasisbehandelingen worden gekenmerkt door een inductiefase, waarbij aan het einde respons op de behandeling wordt beoordeeld. Hierna volgt, bij voldoende respons, een onderhoudsfase. Patiënten starten in de eerste lijn (deucravacitinib of apremilast), waarna ze overgaan op een tweedelijnsbehandeling bestaande uit een 'basket of biologicals' (BoB). Vervolgens zal de derdelijnsbehandeling bestaan uit best ondersteunende zorg (BOZ). Op elk moment in de tijd kan de patiënt overlijden.

Tabel 5: Modelsettings

Modelsettings	
Type model	Markov model
Gezondheidstoestanden	1 ^e lijns: inductiefase en onderhoudsfase; 2 ^e lijns: inductiefase en onderhoudsfase; best ondersteunende zorg; dood
Cyclusduur	2 weken
Cohortgrootte	1 patiënt (proporties)
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten starten in de inductiefase van de actieve behandeling
Tijdshorizon	Levenslang (58 jaar)

Perspectief	Maatschappelijk perspectief
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kostenutiliteitsanalyse (KUA)

Plaque-psoriasis patiënten kunnen momenteel meerdere behandellijnen krijgen voordat ze uitbehandeld zijn.^[18] Na een behandeling met deucravacitinib en apremilast zijn er nog vervolgbehandelingen mogelijk. De registratiehouder heeft deze als tweedelijns behandelingen meegenomen in het model. De tweedelijnsbehandelingen bestaan uit een verzameling van biologicals (*basket of biologics* – BOB), gebaseerd op Nederlandse IQVIA LRx data uit april 2022, waarbij specifiek tweedelijns biologicals zijn gekozen (zie Tabel 6).^[22] Alle tweedelijns biologicals zijn ook opgenomen in de NVDV richtlijn 'Psoriasis'.^[18] De effectiviteit, discontinuatie en behandelkosten van de BoB zijn gebaseerd op een gewogen gemiddelde van alle biologicals in de BoB.

Tabel 6: Marktaandelen van de biologicals geïncludeerd in de *basket of biologics* ^[22]

Biological	Marktaandeel tweedelijns plaque psoriasis
Adalimumab	18,00%
Ustekinumab	20,00%
Guselkumab	10,00%
Secukinumab	12,00%
Etanercept	15,00%
Ixekizumab	11,00%
Risankizumab	8,00%
Tildrakizumab	3,00%
Bimekizumab	3,00%
Totaal	100,00%

Het niveau van de PASI respons na de inductieperiode van de eerste- of tweedelijns behandeling bepaalt de gezondheidseffecten (utiliteiten) voor de patiënten:

- PASI <50
- PASI 50-74
- PASI 75-89
- PASI 90-99
- PASI 100

Deze PASI respons-categorieën zijn door de beroepsgroep als klinisch relevant beschouwd. Op basis van eerdere NICE beoordelingen voor de behandeling van plaque psoriasis (TA442, TA475, TA511, TA5741, TA575) en klinisch advies, heeft de registratiehouder aangenomen dat patiënten dezelfde PASI respons behouden totdat ze hun gezondheidstoestand verlaten. ^[23-27]

Eerstelijns - inductiefase

De patiënt start in de 'inductiefase' met een nieuwe behandeling en blijft deze gebruiken totdat na 24 weken de respons is bepaald. Dit is in lijn met de SmPC's van deucravacitinib en apremilast. Daarin staat dat tijdens de klinische studies de grootste verbetering werd waargenomen binnen de eerste 24 weken van de behandeling. ^[2, 28] Aan het eind van de inductiefase worden patiënten

gecategoriseerd op basis van de respons op de behandeling:

- Patiënten met voldoende respons ($PASI \geq 75$) gaan naar de onderhoudsfase van dezelfde behandeling.
- Patiënten met onvoldoende respons ($PASI < 75$) gaan naar de volgende behandeling.

In de inductiefase blijven patiënten de gehele periode onder behandeling, tenzij zij komen te overlijden.

Eerstelijns - Onderhoudsbehandeling

Van patiënten, die de onderhoudsfase ingaan, wordt aangenomen dat ze dezelfde behandeling blijven ontvangen als in de inductiefase. Patiënten blijven in de onderhoudsfase van een bepaalde behandeling totdat ze overlijden of de behandeling om welke reden dan ook stopzetten. Gedurende deze tijd blijven patiënten in dezelfde PASI respons-categorie. De behandeling kan worden stopgezet als de patiënt niet langer daarop reageert, door bijwerkingen, of als de patiënt of arts daarvoor kiest. Daarna gaan patiënten naar de volgende behandeling.

Tweedelijns - inductiebehandeling

Na de eerstelijns therapie starten patiënten in de tweede lijn ook met een 'inductiefase' van een nieuwe behandeling en blijven deze gebruiken totdat na 16 weken de respons is bepaald. Aan het eind van de inductiefase worden patiënten opnieuw gecategoriseerd op basis van de respons op de behandeling:

- Patiënten met voldoende respons ($PASI \geq 75$) gaan naar de onderhoudsfase van dezelfde behandeling.
- Patiënten met onvoldoende respons ($PASI < 75$) gaan naar BOZ.

In de inductiefase blijven patiënten de gehele periode onder behandeling, tenzij zij komen te overlijden.

Tweedelijns - onderhoudsbehandeling

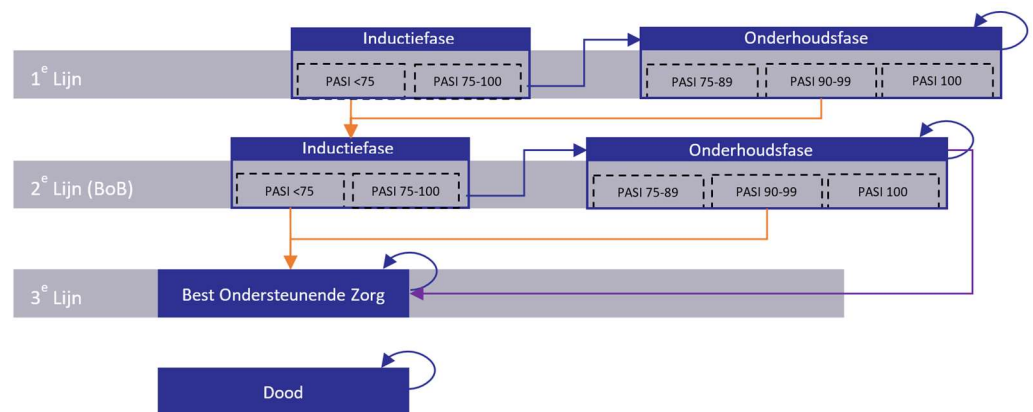
Van patiënten, die de onderhoudsfase ingaan, wordt aangenomen dat ze dezelfde behandeling blijven ontvangen als in de inductiefase. Patiënten blijven in de onderhoudsfase van een bepaalde behandeling totdat ze overlijden of de behandeling om welke reden dan ook stopzetten. Gedurende deze tijd blijven patiënten in dezelfde PASI respons-categorie. De behandeling kan worden stopgezet als de patiënt niet langer daarop reageert, door bijwerkingen, of als de patiënt of arts daarvoor kiest. Daarna gaan patiënten naar BOZ.

Best ondersteunende zorg (BOZ)

Patiënten die vanuit de inductiefase of onderhoudsfase in de BOZ komen, blijven daarin totdat ze overlijden. BOZ is gedefinieerd als de verzameling niet-systemische behandelingen waarvan wordt aangenomen dat patiënten deze blijven gebruiken tot hun overlijden.

Dood

Het overlijden in alle gezondheidstoestanden is gebaseerd op de voor leeftijd gecorrigeerde sterfte door alle oorzaken. Hoewel er aanwijzingen zijn dat patiënten met psoriasis een hoger sterfterisico kunnen hebben dan mensen zonder psoriasis, heeft de registratiehouder dit op advies van klinische experts niet gemodelleerd.^[16] De dood is een absorberende gezondheidstoestand. Dat betekent dat als patiënten eenmaal in de doodstoestand komen, ze daar blijven tot het einde van het model.



Figuur 1 : Modelstructuur van het Markov model voor deucravacitinib bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling

Discussie modelsettings

De registratiehouder heeft in het model aangenomen dat dezelfde PASI respons behouden wordt totdat patiënten een gezondheidstoestand verlaten. Dit zou ook gevalideerd zijn door klinische experts. Het Zorginstituut kon dit echter niet verifiëren in de bijgeleverde documentatie. Het rapport van de registratiehouder vermeldt dat in POETYK-PSO-2 26,9% van de patiënten na 52 weken hun PASI 75 respons verloren. Aangezien de kosteneffectiviteit van deucravacitinib vooral wordt gedreven door QALY winst tijdens het doorbrengen in $PASI \geq 75$ respons-categorieën, merkt het Zorginstituut op dat verslechtering van PASI respons-categorieën in de onderhoudsfase een effect zou kunnen hebben op de ICER. Volgens de NVDV is het mogelijk dat gewenning aan een geneesmiddel optreedt. Het is ook mogelijk dat de intensiteit van de ziekte door allerlei omstandigheden fluctueert over de tijd.^[17] De registratiehouder verklaart dat afname van de effectiviteit in het model al is ondervangen door de lange-termijn discontinuatie. Daarnaast zullen er in de praktijk meer patiënten overblijven met een hogere PASI respons, aangezien patiënten met een lagere PASI respons een grotere kans hebben om "non-responder" te worden. De registratiehouder geeft aan dat dit niet gereflecteerd is in het model, waarin een constante verdeling over tijd aangenomen wordt. Deze modelaannamen veronderstellen dus impliciet dat er een transitie plaatsvindt van patiënten van hogere naar lagere PASI respons-categorieën. Aangezien er rekening wordt gehouden met lange-termijn discontinuatie en er een niet gemodelleerde natuurlijke selectie van responders in de dagelijkse praktijk optreedt, lijkt het de registratiehouder niet representatief om ook nog een additionele afname in behandelings-effect toe te voegen aan het model. De registratiehouder heeft daarnaast de meest recente effectiviteitsresultaten van de POETYK PSO-LTE bijgevoegd die zijn gepresenteerd tijdens de 43^e Annual Fall Clinical Dermatology Conference, van 19 t/m 22 oktober 2023 in Las Vegas. Bij patiënten die gedurende 3 jaar continu met deucravacitinib werden behandeld bleef de werkzaamheid behouden. De *response rate* bleef constant gedurende de POETYK-PSO-LTE.^[29] Het Zorginstituut merkt op dat van de 511 patiënten, die startten, er uiteindelijk 339 na 3 jaar nog in behandeling waren. Dit betekent dat 35% van de patiënten (172 patiënten) alsnog gestopt zijn met de behandeling, onafhankelijk van de beweegreden. Dit percentage ligt ongeveer in lijn met de jaarlijkse kans op discontinuatie (16%).

Daarnaast is de absolute baseline PASI score in Nederland lager dan in de klinische studies. Daardoor is een PASI 75 lastiger te bereiken. Klinische experts geven aan dat de behandeling bij een absolute $PASI < 5$ wel voortgezet wordt.^[16] Volgens de

NVDV wordt gekeken naar de absolute PASI score om de behandelrespons te bepalen. Echter geven zij ook aan dat de PASI score in de praktijk minder strikt wordt gehanteerd en dat vooral de patiënttevredenheid met een geneesmiddel als uitgangspunt genomen wordt.^[17] Dit vermindert de generaliseerbaarheid naar de Nederlandse praktijk, aangezien mogelijk ook patiënten met een lagere PASI reductie in de onderhoudsfase terechtkomen. Daarentegen zullen in Nederland waarschijnlijk ook minder patiënten een PASI 75 bereiken dan in de klinische studies.^[17] Het Zorginstituut kan niet goed inschatten wat voor effect dit heeft op de uiteindelijke uitkomsten.

De vervolghandelingen zijn gebaseerd op IQVIA data van april 2022. Het valt het Zorginstituut op dat certolizumab, brodalimumab, infliximab en apremilast ontbreken in de marktaandelen. Uit de IQVIA data blijkt dat deze geneesmiddelen inderdaad niet tot zeer weinig voorgeschreven worden als tweede voorschrift. Het Zorginstituut is het daarom eens met de opname van de tweedelijns vervolghandeling op basis van de aangeleverde marktverdeling.^[22]

Conclusie modelsettings

Het Zorginstituut kan zich vinden in de modelsettings, maar is onzeker of de klinische relevantiegrenzen in het model overeenkomen met de Nederlandse praktijk.

2.3 Inputgegevens

2.3.1 *Transities tussen gezondheidstoestanden*

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt uit de volgende klinische studies:

- Respons per behandeling voor apremilast en deucravacitinib in de inductiefase uit de gepoolde data uit de POETYK-studies ^[12, 13]
- Respons BoB in de inductiefase uit de NMA van Armstrong et al. (2023) ^[30]
- De kans op discontinuatie deucravacitinib uit de POETYK-studies ^[12, 13]
- De kans op discontinuatie apremilast uit de studie van Sbidian et al. (2020) ^[31]
- De kans op discontinuatie BoB uit Yiu et al. (2020) ^[32]

Tabel 7 vermeldt de respons per behandeling in de inductiefase. PASI 50 is alleen gebaseerd op POETYK-PSO-1, aangezien dit niet gemeten is in POETYK-PSO-2. De effectiviteit van BoB is gebaseerd op een netwerk meta-analyse waarin deucravacitinib wordt vergeleken met apremilast en andere biologicals, waarvan het gewogen gemiddelde op basis van de Nederlandse klinische praktijk is genomen.^[30] Voor BOZ is de PASI respons gebaseerd op de placebo PASI respons uit dezelfde NMA.^[30]

Tabel 7: Respons per behandeling in de inductiefase na 24 weken per PASI respons-categorie.

PASI respons-categorie	Deucravacitinib	Apremilast	BoB*	BOZ
PASI 50	0,82	0,52	0,88	0,17
PASI 75	0,62	0,38	0,74	0,06
PASI 90	0,36	0,21	0,53	0,02
PASI 100	0,15	0,07	0,26	0,00

*De effectiviteit voor BoB is per biological bekeken na 10-16 weken; met uitzondering van tildrakizumab (28 weken), waarna het gewogen gemiddelde is genomen gebaseerd op de marktaandelen in de Nederlandse klinische praktijk. Bob: Basket of biologicals (zie 2.2 Modelsettings)

De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut ook twee scenarioanalyses uitgevoerd waarbij de PASI respons is gebaseerd op de individuele POETYK-studies. De respons per behandeling voor deze scenario's staan weergegeven in tabel 8. Voor beide scenarioanalyses zal de verdeling van patiënten over de verschillende PASI respons-categorieën tijdens BoB en BOZ gelijk blijven aan de base-case.

Tabel 8: Respons per behandeling in de inductiefase per PASI respons-categorie per klinische studie

PASI responscategorie	POETYK-PSO 1		POETYK-PSO 2	
	<i>Deucravacitinib</i>	<i>Apremilast</i>	<i>Deucravacitinib</i>	<i>Apremilast</i>
PASI 50	0,82	0,52	0,82*	0,52*
PASI 75	0,69	0,38	0,58	0,38
PASI 90	0,42	0,22	0,32	0,20
PASI 100	0,17	0,07	0,13	0,07

*Aangenomen dat dit gelijk is aan POETYK-PSO-1 wegens gebrek aan data.

De jaarlijkse kans op stopzetten van de deucravacitinib behandeling tijdens de onderhoudsfase is 16%. Door het ontbreken van data uit de klinische praktijk is deze kans afgeleid uit een analyse van de POETYK-studies waarbij patiënten na week 24 gevolgd zijn tot en met week 52.^[12, 13] De registratiehouder vermeldt hierbij dat dit een post-hoc analyse betrof en deze niet imputeerde voor non-responders.

De jaarlijkse kans op stopzetten van de apremilast behandeling tijdens de onderhoudsfase is 29,7%. Dit is afgeleid uit de publicatie van Sbidian et al. (2020), waarin een cohort van 4.805 met apremilast behandelde patiënten is geanalyseerd vanuit een Franse nationale verzekeringsdatabase.^[31] De kans op discontinuatie heeft de registratiehouder gebaseerd op de gegevens vanaf 168 dagen, aangezien het meenemen van de data tot 168 dagen zou betekenen dat de behandeling wordt stopgezet door gebrek aan respons in de inductiefase. Dit is al meegenomen in het model, waardoor dat tot een dubbeltelling zou leiden.

De registratiehouder heeft de jaarlijkse discontinuatie voor BoB gebaseerd op discontinuatiepercentages van de individuele biologicals zoals weergegeven in tabel 9, gebaseerd op de Engelse BADBIR database en klinische expert opinie (in gevallen waar geen data beschikbaar was).^[32] De klinische experts gaven aan dat in deze gevallen discontinuatiepercentages gekozen dienen te worden vanuit dezelfde geneesmiddelklasse. De registratiehouder verklaart dat de meerderheid van de patiënten meerdere biologicals sequentieel zullen ontvangen. Met andere woorden, de registratiehouder heeft de kans op discontinuatie gebaseerd op de transitie van patiënten door de verschillende biologicals gedurende de tijd. Dit leidt tot een jaarlijks discontinuatiepercentage voor BoB van 0.2%.

Tabel 9: Jaarlijkse discontinuatiepercentages voor de biologicals in de BoB en het gewogen gemiddelde op basis van de marktverdeling in Nederland*

Biological	Discontinuatie percentage	Bron
Adalimumab	16,4%	Yiu et al. (2020) ^[32]
Ustekinumab	10,9%	Yiu et al. (2020) ^[32]
Guselkumab	4,5%	Yiu et al. (2022) - Gene 2 clinic FC20 poster ^[33]
Secukinumab	12,8%	Yiu et al. (2020) ^[32]

Etanercept	16,4%	Aanname: gelijk aan adalimumab
Ixekizumab	12,0%	Yiu et al. (2022) - Gene 2 clinic FC20 poster ^[33]
Risankizumab	4,5%	Aanname: gelijk aan guselkumab
Tildrakizumab	4,5%	Aanname: gelijk aan guselkumab
Bimekizumab	12,8%	Aanname: gelijk aan secukinumab
Gewogen gemiddelde	11,8%	

*Zie tabel 6 voor de marktverdeling van de tweedelijns biologicals in Nederland

De kans op overlijden is onafhankelijk van behandelijn of respons, en hangt alleen af van de leeftijd en geslacht van de patiënt.

Discussie transitie tussen gezondheidstoestanden

De jaarlijkse kans op discontinuatie voor deucravacitinib is door de registratiehouder bepaald door middel van een post-hoc analyse, die niet imputeerde voor non-responders. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk wat hiermee bedoeld wordt. Hierdoor kan het discontinueringspercentage van deucravacitinib niet goed beoordeeld worden.

Klinische experts adviseerden om het discontinuatiepercentage van apremilast te baseren op het BioCAPTURE register.^[16] De registratiehouder geeft aan dat deze gegevens op dit moment niet gepubliceerd en beschikbaar zijn. Daarom heeft de registratiehouder dit gebaseerd op een Franse studie, waarbij patiënt- en behandelkarakteristieken mogelijk niet vergelijkbaar zijn met de Nederlandse klinische praktijk. Dit is niet te beoordelen aangezien de registratiehouder deze informatie niet heeft aangeleverd.

Het Zorginstituut vindt het logisch dat de meerderheid van de patiënten meerdere biologicals sequentieel zullen ontvangen, maar vraagt zich daarbij af of elke combinatie mogelijk is. Met andere woorden, kunnen geneesmiddelen uit dezelfde groep (bijvoorbeeld anti-IL-17) na elkaar gegeven worden? Ook weet het Zorginstituut niet of het klinisch aannemelijk is dat patiënten gedurende 50 jaar alle mogelijke opties van de biologicals zullen gebruiken (totaal 9). Daarnaast zijn de kansen op discontinuatie gebaseerd op Engelse data. In een Nederlandse observationele studie lijkt de kans op discontinuatie van een biological voor plaque psoriasis ongeveer gelijk aan de Engelse praktijk.^[34]

2.3.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de gepoolde POETYK-onderzoeken, de utiliteiten uit NICE TA511 (brodalumab) en TA350 (secukinumab), en de klinische studies van brodalumab en secukinumab als uitgangspunt genomen. In de POETYK-studies is gebruik gemaakt van de EQ-5D-3L vragenlijst, die in weken 0, 4, 8, 12 en 16 is afgenomen.

De registratiehouder heeft eerst lineaire regressiemodellen toegepast om de gemiddelde utiliteiten binnen verschillende subgroepen te schatten. Deze subgroepen zijn gedefinieerd door het niveau van PASI respons. Voor elke studie werd lineaire regressie gebruikt met de EQ-5D-3L score van week 16 (of verandering van baseline tot week 16) als de afhankelijke variabele met de volgende "fixed effects" in een reeks modellen.

- Model 1: Baseline EQ-5D score en PASI respons in week 16, voor 4 (PASI <50; PASI 50-74; PASI 75-89; PASI 90-100) en 5 (PASI <50; PASI 50-74; PASI 75-89; PASI 90-99; PASI 100) responscategorieën
- Model 2: Baseline EQ-5D score, behandelarm en PASI respons in week 16
- Model 3: Specificaties van Model 2 met toevoeging van eerdere behandeling met biologicals (ja/nee), eerdere behandeling met systemische therapie (ja/nee) en lichaamsgewicht (≥ 90 kg en < 90 kg) op baseline

Daarnaast werden op verzoek van het Zorginstituut ook utiliteiten gegenereerd door gebruik te maken van een longitudinaal model waarbij alle tijdstippen in de POETYK-studies tot en met week 52 zijn meegenomen. Deze utiliteiten verschilden minimaal van de utiliteiten waarbij alleen de EQ-5D-3L scores van week 16 werden gebruikt.

Alle modellen waren volgens de registratiehouder geschikt voor de subgroep van patiënten met een baseline DLQI > 10 en werden herhaald met behulp van de volgende vijf PASI respons-categorieën: PASI <50; PASI 50-74; PASI 75-89; PASI 90-99; PASI 100. Verder werden modelfitstatistieken, waaronder het Akaike Information Criterion (AIC) en Bayesian Information Criterion (BIC), afgeleid. Ontbrekende gegevens zijn niet geïmputeerd.

Hoewel model 1 met vier responscategorieën het model was met de beste fit, was het verschil in modelfitstatistieken minimaal met model 1 met vijf PASI respons-categorieën. De registratiehouder heeft er daarom voor gekozen om model 1 met vijf PASI respons-categorieën te gebruiken in de base-case om de kwaliteit van leven nauwkeuriger te kunnen modelleren in het model.

Baseline utiliteiten, veranderingen ten opzichte van baseline en resulterende utiliteiten voor de (gepoolde) POETYK studies zijn uitgerekend met behulp van de Nederlandse EQ5D-3L tarieven zoals gerapporteerd in Lamers et al. (2006) en weergegeven in Tabel 10.^[35]

De gemiddelde utiliteit voor patiënten met een baseline DLQI > 10 en een PASI ≥ 75 in week 16 is hoger dan de utiliteit voor de algemene Nederlandse populatie.^[36] Bovendien zijn de utiliteiten uit de POETYK studies aanzienlijk hoger in vergelijking met de utiliteiten gerapporteerd in de literatuur (zie Tabel 11).^[25, 37] Volgens de registratiehouder kan dit voornamelijk worden verklaard door de baseline utiliteiten die erg hoog liggen. Daarom heeft de registratiehouder besloten de (gepoolde) POETYK utiliteiten niet te gebruiken in de base-case, en deze enkel te laten zien in een scenarioanalyse.

Tabel 10: POETYK utiliteiten uitgerekend met Nederlands tarief

	Pooled POETYK studies		POETYK-PSO-1		POETYK-PSO-2		Pooled POETYK studies (longitudinaal)	
	Δ base-line (SE)	Utiliteit	Δ base-line (SE)	Utiliteit	Δ base-line (SE)	Utiliteit	Δ base-line (SE)	Utiliteit
Base-line	0,801		0,781		0,815		0,801	
PASI <50	0,035 (0,009)	0,836	0,063 (0,012)	0,844	0,020 (0,010)	0,835	0,037 (0,008)	0,838

PASI 50-74	0,062 (0,012)	0,863	0,080 (0,014)	0,861	0,047 (0,014)	0,862	0,060 (0,010)	0,861
PASI 75-89	0,086 (0,012)	0,887	0,112 (0,015)	0,893	0,066 (0,013)	0,881	0,085 (0,010)	0,886
PASI 90-99	0,122 (0,013)	0,923	0,145 (0,015)	0,926	0,106 (0,016)	0,921	0,122 (0,011)	0,923
PASI 100	0,115 (0,017)	0,916	0,112 (0,020)	0,893	0,095 (0,020)	0,910	0,102 (0,014)	0,903

De registratiehouder verklaart dat de hoge baseline utiliteiten in de POETYK studies resulteren in een zogenaamd "ceiling effect". Het voordeel van een stijging van de PASI score wordt daardoor "afgetopt". Om de invloed van dit "ceiling effect" te verminderen en de klinische realiteit beter te benaderen, heeft de registratiehouder een nieuwe set utiliteitsgegevens afgeleid via een poolingbenadering (uitgelegd onder base-case). De utiliteiten, die zijn berekend uit deze analyse, zijn uiteindelijk door de registratiehouder meegenomen in de base-case analyse.

Om heterogeniteit te beperken en mogelijke bias te voorkomen, werden voor *poolen* geschikte TA's geselecteerd op basis van de volgende criteria:

- Beschikbaarheid in het publieke domein
 - Baseline utiliteit is gerapporteerd
 - Gelijkwaardige PASI respons-categorieën ten opzichte van de POETYK studies
 - Utiliteiten op basis van "pivotal" studies
 - Utiliteiten gerapporteerd voor patiënten met DLQI > 10 en baseline PASI \geq 12
- Deze criteria leidden tot de inclusie van TA511 (brodalumab) en TA350 (secukinumab) en de bijbehorende klinische studies. ^[25, 37]

De registratiehouder heeft inclusie van deze TA's verkregen door de eerdere NICE beoordelingen bij plaque psoriasis naast elkaar te leggen. Acht van de veertien beoordelingen rapporteerden utiliteiten afkomstig uit klinische studies; vijf beoordelingen rapporteerden een baseline waarde. De baselinewaardes varieerden sterk van 0,521 (brodalumab) tot 0,800 (apremilast). De registratiehouder ziet dit als een belangrijke observatie die aantoont dat de utiliteiten zoals berekend in de POETYK-studies niet de enige zijn die afwijken van de utiliteiten in de meerderheid van de andere studies. De registratiehouder concludeert dat het daarom niet aannemelijk is, dat het meenemen van andere covariaten in de regressieanalyses voor de utiliteitsberekeningen van de POETYK-studies tot andere uitkomsten zal leiden.

Het is voor de registratiehouder niet duidelijk waarom de baseline utiliteiten van de POETYK-studies niet binnen hetzelfde bereik vallen ten opzichte van de baseline utiliteiten van de andere klinische studies voor de behandeling van plaque psoriasis. De registratiehouder heeft de studiepopulaties van POETYK en de relevante studies van TA511 en TA350 vergeleken. De registratiehouder constateert dat de belangrijkste kenmerken van de studiepopulaties vergelijkbaar zijn. De FIXTURE studie kan mogelijk worden gezien als uitschieter met een hogere gemiddelde PASI score bij aanvang (23,2-24,1) dan de POETYK-studies (20,7-21,8) en de AMAGINE studie (16,4-19,7). Bovendien was het percentage patiënten dat eerder biologische therapie kreeg in FIXTURE lager dan in POETYK- en AMAGINE studies (respectievelijk 11-13%; 31-39% en 45-46%). Aangezien FIXTURE met vier andere studies met vergelijkbare patiëntkarakteristieken is samengenomen, worden de uitschieters gecompenseerd. Verder was het aandeel witte patiënten in de POETYK-studies lager (\pm 67%) vergeleken met andere studies (\pm 90%; met uitzondering van ERASURE: 69%).

De registratiehouder haalt verder nog aan dat het belangrijk is om op te merken dat de EQ-5D-3L drie responsniveau's bevat. Dit in tegenstelling tot de EQ-5D-5L welke vijf responsniveau's bevat. Van de EQ-5D kan worden verwacht dat deze veranderingen in kwaliteit van leven vastlegt, ongeacht of deze verband houden met de ziekte die wordt onderzocht of met andere comorbide aandoeningen. Tegelijkertijd stelt de registratiehouder dat de EQ-5D niet erg gevoelig is voor psoriasis gerelateerde symptomen als de DLQI. Yfantopoulos et al. (2017) beschrijft dat er voor psoriasis een meer uitgesproken "ceiling effect" is bij gebruik van de EQ-5D-3L vergeleken met gebruik van de EQ-5D-5L. Hierin werd het grootste verschil waargenomen voor het domein angst/depressie, gevolgd door het domein pijn/ongemak.^[38]

Tabel 11 rapporteert voor elke studie de utiliteiten, die zijn gebruikt om de utiliteiten voor de base-case af te leiden. TA350 combineerde PASI 90-99 en PASI 100. Daarom heeft de registratiehouder aangenomen dat PASI 90-99 en PASI 100 dezelfde utiliteit hebben.

Base-case

Om de invloed van het "ceiling effect" te verminderen en de klinische realiteit beter te benaderen heeft de registratiehouder gekozen voor de volgende benadering:

1. Het gebruik van de gemiddelde baseline utiliteiten in de brodalumab (0,521, TA511) en secukinumab (0,642, TA350) NICE submissions (gemiddeld=0,581) als baseline utiliteit.
2. De "ruimte" naar perfecte kwaliteit van leven is $1 - 0,801 = 0,199$ voor POETYK. Dit is 0,419 voor de betreffende NICE submissions. Hiervoor moet gecorrigeerd worden middels een simpele ratio: $0,419 / 0,199 = 2,104$.
3. Het is mogelijk te optimistisch om te veronderstellen dat het "ceiling effect" bij alle patiënten optreedt. Daarom heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de in stap 2 berekende ratio omlaag te brengen naar 1,75 in de base-case analyse. Deze waarde is gevarieerd in scenarioanalyses waarbij ratio's van 1,25; 1,5 en 2,104 zijn gebruikt.
4. Deze 1,75 wordt toegepast op de utiliteitsverschillen zoals geobserveerd in de POETYK studies. Dit leidt tot de baseline utiliteiten, zoals weergegeven in tabel 12.

De standaardfouten (SE) heeft de registratiehouder gelijkgesteld aan de SE van de utiliteiten uit de gepoolde POETYK-studies. De utiliteiten zijn in het model nog gecorrigeerd voor leeftijd over tijd.^[39]

In lijn met expertopinie en TA575¹ heeft de registratiehouder de utiliteit voor BOZ gelijkgesteld aan de baseline utiliteit voor de gepoolde analyse.^[27] In TA575 werd geconcludeerd door zowel de Evidence Review group als de NICE commissie en een klinische expert, dat het gebruik van de baseline utiliteiten klinisch gerechtvaardigd is.^[27] Ook geeft de registratiehouder aan dat er vier Engelse klinische experts zijn bevraagd. Deze experts gaven aan dat placebo-responses, die worden waargenomen in de placebo-armen van psoriasisstudies, vooral aan het onderzoek toegeschreven dienen te worden en niet aan de ziekte. Verschillende argumenten lagen hieraan ten grondslag:

1. Verlichting van stress en angst als gevolg van verbeterde zorg door deelname aan een klinische studie.
2. De (positieve) invloed van het placebo-effect op het gedrag van de patiënt; ook bekend als verwachtingsbias.

¹ TA575 Tildrakizumab

3. Verbeterde therapietrouw dankzij intensieve monitoring tijdens een klinische studie.

Gegeven bovenstaande argumenten vindt de registratiehouder het niet realistisch om een base-case te modelleren waarbij de kwaliteit van leven voor BOZ gebaseerd is op de placebo PASI respons. Om de potentiële impact van de BOZ utiliteit verder te exploreren, is de BOZ utiliteit gebaseerd op placebo PASI respons opgenomen in een scenarioanalyse.

Tabel 11: Utiliteiten gerapporteerd in studies gebruikt voor pooling

	Poetyk gepoold	Utiliteiten TA511 (AMAGINE-1)	Utiliteiten TA350 (FIXTURE, ERASURE, JUNCTURE, FEATURE, SCULPTURE)
N	858	401	3.231
Baseline	0,801	0,521	0,642
Toename voor PASI <50	0,035	0,016	0,109
Toename voor PASI 50-74	0,062	0,190	0,193
Toename voor PASI 75-89	0,086	0,295	0,226
Toename voor PASI 90-99	0,122	0,355	0,264
Toename voor PASI 100	0,115	0,368	0,264

Tabel 12: Gepoolde utiliteiten gebruikt in de base-case

Gezondheidstoestand	Gemiddelde utiliteit	Standaardfout
PASI <50	0,643	0,009
PASI 50-74	0,690	0,012
PASI 75-89	0,732	0,012
PASI 90-99	0,795	0,013
PASI 100	0,783	0,017

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een scenarioanalyse toegevoegd waarin DLQI scores door middel van *mapping* vertaald zijn naar EQ-5D utiliteiten met behulp van het algoritme van Davison et al. (2018).^[40] Hierbij dient vermeld te worden dat deze utiliteiten gebaseerd zijn op het tarief uit het Verenigd Koninkrijk (VK). De utiliteiten, die zijn meegenomen in scenarioanalyses (behalve de scenario's rechtstreeks gebaseerd op POETYK, TA350 en TA511), zijn weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Overzicht van utiliteiten gebruikt in scenarioanalyses

Gezondheids-toestand	Correctieratio van 1,25	Correctieratio van 1,5	Correctieratio van 2,104	DLQI gemapped
PASI <50	0,625	0,634	0,655	0,726
PASI 50-74	0,659	0,674	0,712	0,788
PASI 75-89	0,689	0,710	0,762	0,803
PASI 90-99	0,734	0,764	0,838	0,828
PASI 100	0,725	0,754	0,823	0,856

De disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen heeft de registratiehouder ook meegenomen. Deze is 0,014 voor ernstige infecties gebaseerd op studies van Diamantopoulos et al. (2014) en Sisk et al. (1997)^[41, 42] Ook voor de BoB zijn disutiliteiten voor ernstige infecties meegenomen.

Discussie utiliteiten

Het Zorginstituut merkt op dat de onderbouwing, om de utiliteiten vanuit de POETYK-studies niet te gebruiken, ondanks de aangeleverde aanvullingen, niet voldoende is. Het Zorginstituut kan de bewering van de registratiehouder niet valideren dat de baseline utiliteiten te hoog zouden zijn om deze direct in een economische analyse te gebruiken. De registratiehouder heeft het verzoek van het Zorginstituut niet opgevolgd om de utiliteiten te bepalen met behulp van additionele lineaire regressies waarbij voor verschillende additionele covariaten is gecorrigeerd. Daarnaast geeft de registratiehouder nog steeds aan dat er geen verklaring gevonden kan worden waarom de utiliteiten in de POETYK-studies afwijken van eerder gemeten kwaliteit van leven tijdens fase-3 onderzoeken bij plaque psoriasis. Er is door de registratiehouder wel een scenarioanalyse toegevoegd waarbij de DLQI scores door middel van *mapping* vertaald zijn naar EQ-5D utiliteiten. Deze utiliteiten liggen iets hoger dan de utiliteiten in de base-case. De utiliteitsverschillen ten opzichte van de baseline komen daarentegen wel overeen met de base-case, waardoor de ICER niet veel verschilt van de base-case ICER. Dit zou vertrouwen scheppen om huidige deterministische ICER als betrouwbaar te voorzien, ware het niet dat deze utiliteiten gebaseerd zijn op het VK tarief. Het Zorginstituut kan door bovenstaande punten niet betrouwbaar beoordelen of de utiliteiten, die zijn gebruikt in de base-case, goed geïmplementeerd zijn in het model. Daarom neemt het Zorginstituut naast deze base-case utiliteiten ook de originele utiliteiten mee in een ICER range.

Het Zorginstituut heeft voorkeur voor de EQ-5D-5L om utiliteiten te bepalen. De EQ-5D-3L heeft namelijk een (redelijk) verouderde waardenset. In de POETYK-studies is enkel gebruik gemaakt van de EQ-5D-3L. Hierdoor kan de waardenset van de EQ-5D-5L niet gebruikt worden, tenzij er *mapping* gebruikt wordt. Dit zou mogelijk invloed kunnen hebben op de kosteneffectiviteitsresultaten.

De utiliteit van BOZ wordt gelijkgesteld aan de baseline utiliteit van 0,581; het niveau waarop patiënten starten met een behandeling. De registratiehouder heeft deze waarde gevalideerd met experts. Het Zorginstituut kan dit echter niet aan de hand van de notulen verifiëren. NICE rapporteerde op basis van expertinput dat de baseline utiliteit een onderschatting kan zijn van de kwaliteit van leven tijdens BOZ, aangezien er ook in deze gezondheidstoestand kleine verbeteringen in conditie kunnen zijn.^[43] Baseline metingen kunnen bijvoorbeeld gemeten zijn tijdens een opvlammingsperiode, waarna bij een latere meting (zonder opvlamming) een verbetering gezien kan worden zonder een actieve behandeling. Daarentegen rapporteerde NICE bij TA575 dat het baseren van kwaliteit van leven tijdens BOZ op de baseline wel acceptabel was.^[27]

Daarnaast is de verwachting van klinische experts dat patiënten in Nederland minder makkelijk een PASI 75 zullen behalen, aangezien patiënten in Nederland een lagere (betere) PASI baselinewaarde hebben.^[16, 17] De registratiehouder heeft niet gereageerd op het verzoek van het Zorginstituut om te beschrijven hoe dit zich vertaalt in de generaliseerbaarheid van de gebruikte utiliteiten.

2.3.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen drie kostencategorieën worden onderscheiden: kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten & familie, en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft in het model kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen. Enige uitzonderingen hierop zijn de mantelzorgkosten, aangezien patiënten goed in staat zijn tot zelfzorg. Verder zijn ook de indirecte medische kosten ten gevolge van kosten, die gemaakt worden door levensverlengende behandelingen, niet meegenomen, aangezien psoriasispatiënten dezelfde levensverwachting hebben als gezonde personen.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2022.

Kosten binnen de gezondheidszorg

In de categorie 'kosten binnen de gezondheidszorg' vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte. Het kunnen ook kosten zijn, die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten zijn in dit dossier niet meegenomen, aangezien er geen verschil is in levensverwachting tussen beide behandelingen.

De directe gezondheidskosten in het model bestaan uit geneesmiddelenkosten, kosten van vervolgbehandelingen en kosten van zorggebruik. Tevens zijn daarin kosten van bijwerkingen meegenomen.

Geneesmiddelenkosten

De kosten voor medicatie zijn gebaseerd op de Z-index van januari 2024.^[44] Geen van de medicijnen heeft een vaste behandelduur, maar er geldt voor meerdere geneesmiddelen wel een andere dosering in de inductiefase.^[28] Tabel 14 geeft de doseringsschema's weer van deucravacitinib, apremilast en de biologicals, die zijn opgenomen in de BoB. Tabel 15 toont de totale kosten tijdens de inductiefase en de onderhoudsfase voor alle geneesmiddelen. Tevens heeft de registratiehouder in het model voor alle behandelingen terhandstellingskosten meegenomen van €7 per verpakking voor geneesmiddelen die via de apotheek verkregen worden.^[45] De lengte van de inductiefase heeft de registratiehouder ontleend aan verschillende NICE submissions.^[25, 46, 27, 47]

Tabel 14: Doseringsschema's en geneesmiddelenkosten

Behandeling	Kosten			Lengte inductie fase (weken)	Doseringsschema	Toediening
	Aantal per pak	Dosis (mg)	Kosten per verpakking			
Deucravacitinib	28	6	€746,92	24	6mg eenmaal daags	Oraal
Apremilast (titratie verpakking)	1	690	€290,73	24	Titratie pak (14 dagen), daarna 30mg twee maal daags	Oraal
Apremilast	56	30	€602,52	24	30mg twee maal daags na titratie	Oraal

Adalimumab (biosimilar Yuflyma)	2	40	€555,73	16	80mg op week 0, 40mg elke 2 weken vanaf week 1	Subcutaan
Ustekinumab	1	45/90	€2.442,69	16	45mg (als <90kg) of 90mg (als ≥90kg) op week 0 en 4, dan elke 12 weken	Subcutaan
Guselkumab	1	100	€2.071,55	16	100mg op week 0 en 4, dan elke 8 weken	Subcutaan
Secukinumab	1	300	€1.165,78	12	300mg op week 0, 1, 2, 3, 4, dan elke 4 weken	Subcutaan
Etanercept (biosimilar; benepali)	4	50	€580,57	12	50mg per week	Subcutaan
Ixekizumab	1	80	€1.033,85	12	160mg op week 0, dan 80mg elke 2 weken	Subcutaan
Risankizumab	1	150	€3.057,37	16	150mg op week 0, 4, 16, dan elke 12 weken	Subcutaan
Tildrakizumab	2	100/200	€2.999,23	28	100mg (als <90kg) of 200mg (als ≥90kg) op week 0, 4, dan elke 12 weken	Subcutaan
Bimekizumab	2	160	€2.205,99	16	320mg in week 0, 4, 8, 12 en 16, gevolgd door 320mg elke 8 weken	Subcutaan

Tabel 15: Geneesmiddelkosten in inductiefase en onderhoudsfase

	Inductiefase		Kosten onderhoudsfase	
	Eenheden	Kosten	Jaar 1	Volgende jaren
Deucravacitinib	168	€4.523,52	€5.311,10	€9.834,62
Apremilast	196	€3.650,09	€4.293,85	€7.950,97
Adalimumab (biosimilar)	10	€2.813,65	€5.089,69	€7.340,61
Ustekinumab	3	€7.349,07	€7.385,52	€10.651,78
Guselkumab	3	€6.235,65	€9.399,87	€13.556,97
Secukinumab	7	€8.209,46	€11.780,16	€15.298,50
Etanercept (biosimilar)	12	€1.762,71	€5.901,93	€7.664,64
Ixekizumab	8	€8.326,80	€10.454,65	€13.577,52
Risankizumab	3	€9.193,11	€9.238,71	€13.324,54
Tildrakizumab	4,56	€6.853,79	€4.603,17	€9.933,86
Bimekizumab	10	€11.064,95	€10.007,85	€14.433,83

Kosten BOZ

Na het stoppen van deucravacitinib en apremilast gaan patiënten naar de gezondheidstoestand BoB en daarna naar de gezondheidstoestand BOZ, een pakket

niet-systemische behandelingen waarvan wordt aangenomen dat patiënten deze tot hun overlijden blijven gebruiken. De registratiehouder voerde in 2022 een retrospectieve cohortstudie (DISCOVER) uit om meer inzicht te krijgen in deze kosten.^[48] DISCOVER richt(te) zich op de kosten nadat behandeling met systemische therapie is gestopt. Dit is in lijn met de positie van BOZ in het model. De geïncludeerde kosten betroffen kosten voor hospitalisatie, polikliniekbezoek, spoedzorg en lichttherapie. Aangezien deze studie is uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, zijn de kosten geconverteerd van Ponden naar Euro's door middel van de conversie rate van de Europese Centrale Bank van 1 juli 2022.^[49] De totale kosten voor BOZ kwamen uit op €3.988,59 per jaar. De registratiehouder rapporteert dat deze kosten lager zijn dan de jaarlijkse kosten voor actieve behandeling, maar dat deze nog steeds substantieel genoeg zijn om mee te nemen in het model.

Toedieningskosten

Aangezien zowel deucravacitinib en apremilast orale middelen zijn, kan de patiënt deze zelfstandig innemen zonder bijkomstigheid van een ziekenhuisbezoek of andere procedure. De registratiehouder neemt daarom hiervoor geen toedieningskosten mee in het kosteneffectiviteitsmodel. BoB bestaat uit subcutane geneesmiddelen, waarvoor eenmalige toedieningskosten zijn opgenomen in het model. Deze kosten zijn gebaseerd op een polikliniekbezoek uit de kostenhandleiding.^[50]

Monitoring kosten

De registratiehouder heeft de zorgactiviteiten voor deucravacitinib en apremilast gebaseerd op de NVDV-richtlijn 'Psoriasis'.^[18] Deze schrijft voorafgaande aan de start van de behandeling met apremilast een aantal laboratoriumtests voor:

- Kreatinine en albumine
- ALAT en een gamma glutamyltransferase (GT) test
- Hematologisch bloedonderzoek (Hb, Ht, leukocyten en leukocytendifferentiatie, trombocyten).
- Zwangerschapstest
- Screening voor hepatitis B en C
- Screening voor tuberculose

De NVDV heeft aangegeven dat de monitoring nog niet vaststaat, maar voor de volledigheid is dit wel meegenomen in het model.

Tijdens de behandeling is volgens de NVDV-richtlijn 'Psoriasis' alleen laboratoriumonderzoek nodig op indicatie.^[18] De registratiehouder neemt in het model aan dat de bloedonderzoeken (kreatinine, albumine, ALAT, GGT en hematologisch bloedonderzoek) één keer per jaar plaatsvinden. Tijdens de onderhoudsfase heeft de registratiehouder het aantal polikliniekbezoeken gebaseerd op de NVDV-richtlijn 'Psoriasis'. Hierin wordt aanbevolen om tijdens de onderhoudsbehandeling het succes van een behandeling te beoordelen met intervallen in overeenstemming met de aanbevelingen voor geneesmiddelenbewaking (meestal elke 8-12 weken).^[18] Voor de inductiefase is aangenomen dat voor bepaling van de respons op behandeling een polikliniekbezoek vereist is aan het begin en eind daarvan. Aangezien apremilast en deucravacitinib allebei orale middelen zijn, neemt de registratiehouder aan dat de vereiste zorgactiviteiten en frequentie gelijk zijn met uitzondering van de eenmalige screening voor tuberculose (alleen voor deucravacitinib); zie tabel 16.

Tabel 16: Kosten binnen de gezondheidszorg

Zorgactiviteit	Prijs	Jaarlijkse frequentie	Jaarlijkse kosten	Referenties
Polikliniekbezoek	€96,76	4	€387,04	ZIN kostenhandleiding ^[50]
Kreatinine test	€10,32	1	€10,32	SCAL laboratorium declaratie-code 70419 + 74802 incl. ordertarief ^[51]
ALAT test	€10,91	1	€10,91	SCAL laboratorium declaratie-code 74891 + 72417 incl. ordertarief ^[51]
Hematologisch bloedonderzoek	€12,73	1	€12,73	SCAL laboratorium declaratiecodes 70702 77121 70715 incl. ordertarief ^[51]
Zwangerschapstest *	-	0	-	-
Screening hepatitis B en C**	€35,08	0	-	declaratiecodes 71105 en 71126 incl. ordertarief ^[51]
Screening tuberculose***	€36,80			www.ggdhvb.nl/tuberculose/ onderzoeken incl. ordertarief ^[52]
Totaal			€203,41	

* In het model is aangenomen dat de patiënt op de hoogte is van de eigen zwangerschapsstatus, en dus dat een zwangerschapstest in de praktijk niet gebruikt wordt.

** In het model is aangenomen dat screening voor hepatitis B en C slechts eenmalig plaatsvindt voorafgaand aan behandeling, en niet (regulier) opnieuw wordt getest. De kosten voor deze testen zijn toegepast in de inductiefase in het model.

*** In het model is aangenomen dat screening voor tuberculose slechts eenmalig plaatsvindt voorafgaand aan behandeling met deucravacitinib, en niet (regulier) opnieuw wordt getest. De kosten voor deze test zijn toegepast in de inductiefase in het model.

Kosten voor bijwerkingen

De registratiehouder heeft voor een kostenschätzung van ernstige infecties de DBC-code voor behandeling van longontsteking gebruikt. Dit is in lijn met de eerste Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie in psoriasis.^[11] In het model zijn de kosten voor ernstige infecties (tabel 17) vermenigvuldigd met de incidentie, en toegepast in de eerste cyclus. Ook voor de BoB zijn de kosten voor ernstige infecties meegenomen.

Tabel 17: Kosten voor bijwerkingen

	Kosten	Referenties
Ernstige infectie	€960,00	DBC-code 109999072 in lijn met Klijn et al, 2018. ^[11, 53]

Patiënt- en familiekosten

Patiënt- en familiekosten zijn kosten die buiten de formele gezondheidszorg optreden, maar die de patiënt en familie zelf maken en die ook een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

De registratiehouder heeft alleen reiskosten meegenomen. Mantelzorgkosten zijn niet van toepassing, aangezien patiënten goed in staat zijn tot zelfzorg.

Reiskosten

De reiskosten zijn gebaseerd op een gemiddelde afstand van 7 km tot het ziekenhuis, tegen een vergoeding van €0,23 per km. Daarnaast gelden er parkeerkosten van €3,66 per bezoek.^[50] In totaal komen de reiskosten neer op

€6,88 per retourreis. De reiskosten zijn meegenomen voor het bezoek aan de polikliniek en voor het voorkomen van ernstige infecties. Aangezien polikliniekbezoek twee keer per jaar plaatsvindt, leidt dit tot jaarlijkse reiskosten van €13,76. Een ernstige infectie is geassocieerd met vijf polikliniekbezoeken, resulterend in reiskosten van €34,40 per infectie.^[53]

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit als gevolg van ziekte. De registratiehouder heeft de kosten meegenomen totdat de modelpopulatie de pensioenleeftijd van 67 jaar bereikt.^[54]

De productiviteitsverliezen zijn gebaseerd op het uurloon, gewogen naar geslacht, van €43,75 per uur.^[50] In de leeftijdsgroep 45-50 jaar was de proportie werkenden 88%^[55], met een gemiddeld aantal werkuren van 37 uur per week.^[56] Er wordt aangenomen dat de groep patiënten, die vanwege de ziekte niet kan werken, vervangen wordt. De frictieperiode was $= \frac{365}{\left(\frac{1.244}{313,4}\right)} * 28 = 120$ dagen. De totale kosten

door productiviteitsverliezen in de frictieperiode werden berekend door de frictieperiode te vermenigvuldigen met het aantal werkuren per week, het uurloon en de arbeidsparticipatie, resulterend in €2.438 per patiënt die niet meer kan werken en vervangen wordt.

Het percentage psoriasispatiënten, dat niet meer kan werken, is gebaseerd op de studie van Lebwohl et al. (2022) Deze studie maakt gebruik van de klinische studie van risankizumab in psoriasis, waarin patiënten uit verschillende landen rapporteerden over achtereenvolgens hun ervaringen met psoriasis en de tijd die ze niet kunnen werken door de ziekte.^[57]

Om de uiteindelijke totale productiviteitsverliezen te berekenen zijn de productiviteitskosten vermenigvuldigd met de proporties patiënten die niet meer kunnen werken en de proporties patiënten in de overeenkomende gezondheidstoestand gedurende de onderhoudsfase; zie tabel 18.

De kosten door productiviteitsverliezen zijn verwerkt in de eerste cyclus van het model. In de volgende cycli zijn de kosten door productiviteitsverliezen slechts toegekend aan de proportie patiënten die overlijdt.

Tabel 18: Kosten in andere sectoren

<i>Proportie</i>	<i>PASI<50</i>	<i>PASI 50-74</i>	<i>PASI 75-89</i>	<i>PASI 90-99</i>	<i>PASI 100</i>	<i>Kosten</i>
Patiënten die niet kunnen werken	14,29%	14,29%	4,77%	2,46%	1,66%	-
Patiënten per gezondheidstoestand Deucravacitinib*	18,1%	19,5%	26,3%	21,4%	14,7%	€ 3.069
Patiënten per gezondheidstoestand Apremilast*	48,2%	13,9%	17,3%	14,0%	6,6%	€ 3.667

*In de onderhoudsfase

Discussie kosten

Het Zorginstituut merkt op dat de doseringen van adalimumab, etanercept en ikezumab niet overeenkomen met de NVDV-richtlijn 'Psoriasis' (doseringsadviezen (2022)).^[18] Daarnaast is er in het model vanuit gegaan dat één verpakking tildrakizumab twee injectiepenen bevat, terwijl de verpakking in Nederland bestaat uit één injectiepen of wegwerpspuit. De prijs van 100mg of 200mg per injectie is daarbij gelijk.^[44] Dit heeft mogelijk invloed op de incrementele kosten, en daarmee dus op de ICER.

De inductieperiodes van BoB zijn gebaseerd op het Verenigd Koninkrijk. Deze inductieperiodes worden gebruikt om de kosten van BoB per cyclus te berekenen, waarna deze kosten voor de eerste 16 weken gebruikt worden in het model. Deze inductieperiodes komen niet geheel overeen met de Nederlandse praktijk. Zo staat vermeld in de NVDV-richtlijn 'Psoriasis' dat de effectiviteit van etanercept pas na 24 weken geëvalueerd dient te worden, in plaats van (na) 16 weken momenteel in het model.^[18] Niet alle geneesmiddelen uit BoB hebben een andere inductieperiode dan momenteel gemodelleerd. Daarnaast zal het om minimale kosten gaan, vanwege een verschil van enkele weken. Het aanpassen van deze waarden zal daarom een minimale (negatieve) invloed op de resultaten hebben.

De NVDV-richtlijn 'Psoriasis' vermeldt dat meerdere maatregelen toegepast kunnen worden om werkzaamheid van een geneesmiddel te verhogen, zoals het verhogen van de dosis of het toevoegen van nog een middel (combinatietherapie); eventueel off-label.^[18] De NVDV heeft aangegeven dat dit in de toekomst wellicht ook mogelijk is met deucravacitinib. In de klinische praktijk wordt er met nieuwe geneesmiddelen in eerste instantie echter voorzichtig/terughoudend omgegaan.^[17]

De kosten van BOZ berusten op het zorggebruik na discontinuatie van een biological bij psoriasispatiënten in het Verenigd Koninkrijk (VK), en bestaan uit kosten voor hospitalisatie, polikliniekbezoek, spoedzorg en lichttherapie. Dit is gemeten in de retrospectieve cohortstudie (DISCOVER) van de registratiehouder. Het Zorginstituut merkt op dat ziekenhuisopnames voor de hoogste kosten tijdens BOZ zorgde. Dit was echter niet-specifiek voor dermatologie. De kosten voor ziekenhuisopnames per patiënt per jaar waren pre-discontinuatie bijna gelijk aan post-discontinuatie (respectievelijk £2,044.7 en £2,142 per patiënt per jaar), waarbij de totale kosten voor tweedelijns zorg ook niet veel varieerden (£3,105.3 en £3,525.8 pre- en post-discontinuatie). Het Zorginstituut merkt op dat 'de kosten binnen de gezondheidszorg' gedurende behandeling met apremilast en deucravacitinib in het model veel lager ligt door het niet meenemen van ziekenhuisopnames en spoedzorg. Het Zorginstituut is het niet eens met deze inconsistentie van de inclusie van zorgkosten tijdens actieve behandeling versus BOZ. Daarnaast merkt het Zorginstituut op dat deze retrospectieve studie in het VK is uitgevoerd, waardoor het onzeker is of dit de Nederlandse klinische praktijk correct weergeeft. Ook kunnen de prijzen voor ziekenhuiszorg in het VK anders zijn dan in Nederland. De registratiehouder heeft echter noch adequaat toegelicht noch inhoudelijk onderbouwd waarom de BOZ kosten in de base-case, ondanks deze discrepantie en onzekerheden, ook valide (zouden) zijn in de Nederlandse klinische praktijk. De BOZ kosten zijn ook niet gevalideerd met Nederlandse experts. In de aanvullende scenarioanalyses, waarin de BOZ kosten met 10, 25 en 50% worden gereduceerd, wordt een evenredig oplopende ICER waargenomen. Verder worden in de DISCOVER studie de BOZ kosten gemeten in de 12 maanden nadat met een biological werd gestopt. Het is onzeker of deze kosten geëxtrapoleerd kunnen worden naar een levenslange tijdshorizon. De schatting van de BOZ kosten door de registratiehouder acht het Zorginstituut als te hoog voor de Nederlandse klinische praktijk. Op basis van de gevraagde scenarioanalyses heeft het Zorginstituut de BOZ kosten daarom met 50% gereduceerd in zijn ICER-berekening.

De registratiehouder heeft spillage niet meegenomen in het model, ook niet na verzoek vanuit het Zorginstituut. Er wordt gerekend met tweewekelijkse geneesmiddelkosten, terwijl de verpakking van zowel deucravacitinib als apremilast, tabletten voor 28 dagen bevat. Mogelijk zijn er nog tabletten over na het stoppen met de behandeling. Mogelijk zal dit invloed hebben op de incrementele kosten.

In de studie van Lebwohl et al. (2022) was de baseline PASI score gemiddeld 18,7 (sd:6,8), tevens hoger dan de absolute PASI score van de Nederlandse psoriasispopulatie.^[14, 15, 57] De registratiehouder verklaart dat dit te maken heeft met het gebruik van PASI \geq 12 als inclusiecriteria voor patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis. Het kan daardoor zijn dat gebaseerd op de hogere PASI baseline scores het productiviteitsverlies overschat is. Zonder beschikbare bronnen over de impact van lagere baseline PASI scores vindt de registratiehouder het uitdagend om de impact in te schatten. Daarnaast geeft de registratiehouder wel aan dat de kosten voor productiviteitsverliezen maar 3% van de totale kosten betreffen, waardoor de invloed op de ICER minimaal zal zijn. Het Zorginstituut onderschrijft deze vaststelling. De variatie rondom productiviteitsverliezen worden ook meegenomen in de DSA en PSA.

2.3.4

Modelaannames

Tabel 19 geeft de aannames weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 19: Overzicht van gedane aannames

	Aanname (inclusief bron)	Onderbouwing
1	Patiënten behouden dezelfde PASI respons totdat ze de gezondheidstoestand verlaten (om welke reden dan ook).	Bij gebrek aan lange termijn gegevens over PASI respons na de inductiefase van de behandeling, is aangenomen dat veranderingen in PASI respons voldoende worden vastgelegd doordat patiënten van gezondheidstoestand veranderen.
2	Patiënten blijven onder behandeling tot responsbeoordeling aan het einde van de inductiefase, en stopzetting aan het einde van de inductiefase is alleen gebaseerd op behandel-effectiviteit.	Dit is gebaseerd op behandelprotocollen en het beste beschikbare bewijs over stopzetting van behandelingen aan het einde van de inductiefase.
3	100% therapietrouw.	Bij gebrek aan bewijs dat een reden aantoont om een lagere therapietrouw te hanteren, wordt voor beide behandelingen uitgegaan van volledige naleving van het behandelprotocol.
4	Kosten van bijwerkingen voor ernstige infecties zijn meegenomen in het model.	Deze bijwerking gaat gepaard met een aanzienlijk zorggebruik, ook in lijn met expert opinie. ^[16, 23, 37]
5	Alle patiënten blijven onder behandeling totdat hun respons aan het einde van de inductiefase was beoordeeld, behalve degenen die stierven tijdens de inductiefase.	Dit is in lijn met eerdere economische modellen in psoriasis. ^[23-27]

6	Er is geen sprake van oversterfte door psoriasis	In lijn met advies van klinische experts en eerdere economische modellen in psoriasis. ^[16, 23-27, 37] Verder is dit een conservatieve aanname.
7	De baseline utiliteit is 0,581 met een correctieratio van 1,75 toegepast op de utiliteitsverschillen zoals geobserveerd in de POETYK studies.	Het gemiddelde van de utiliteiten in de brodalumab (0,521, TA511) en secukinumab (0,642, TA350) NICE submissies (dit gemiddelde is 0,581) is gebruikt als baseline utiliteit. Een correctieratio van 1,75 (in plaats van 2,104) is gekozen omdat het mogelijk te optimistisch is om te veronderstellen dat het 'ceiling effect' bij alle patiënten optreedt. ^[25, 37]

2.4 Validatie

2.4.1 *Validatie van het conceptuele model en van de input data*

De registratiehouder heeft het conceptuele model ontwikkeld in samenspraak met twee artsen en drie gezondheidseconomen uit verschillende landen. Het model is gebaseerd op eerdere NICE-beoordelingen bij psoriasis. Het finale model is uiteindelijk gevalideerd door twee artsen en drie gezondheidseconomen uit het Verenigd Koninkrijk. Ten slotte is het model ook nog gevalideerd door twee dermatologen en één gezondheidseconoom uit Nederland, aangezien het model ook de klinische praktijk in Nederland dient te weerspiegelen. De volgende aspecten zijn gevalideerd: modelstructuur, modelinstellingen, model-inputgegevens en modelaannames. Er werden vragen gesteld met betrekking tot de volgende onderwerpen: geschiktheid van klinische studies en modelstructuur van de Nederlandse klinische praktijk, timing van responsbeoordeling, stopzetting van de behandeling, monitoring van de behandeling, mortaliteit, kosten met betrekking tot BOZ en veiligheid/bijwerkingen. De registratiehouder heeft de validatie met de Nederlandse experts toegevoegd als referentie, hoewel sommige onderwerpen daar niet ter sprake leken te komen.^[16] Het gaat om de volgende parameters: transitiekansen, timing van respons beoordeling, utiliteiten, disutiliteiten en de kosten met betrekking tot BOZ.

2.4.2 *Technische validatie*

De registratiehouder heeft de interne validiteit van het economische model laten onderzoeken door twee modelleringsexperts, die niet bij deze studie betrokken waren. Hierbij is een reeks stresstesten uitgevoerd met zowel extreme waarden als gelijke waarden over de behandelarmen, waarbij de invoerparameters van het model werden gevarieerd om te onderzoeken of de resultaten veranderden zoals verwacht. Bij de onverwachte uitkomsten is het model nader onderzocht en waar van toepassing verholpen.

2.4.3 *Output validatie*

De externe validiteit van het economische model en de uitkomsten van het model zijn onderzocht door de registratiehouder aan de hand van een vergelijking tussen de NICE indiening voor deucravacitinib en eerdere (gepubliceerde) NICE beoordelingen (TA442, TA475, TA511, TA574, TA575) voor andere producten in dit ziektegebied.

Discussie validatie

Het Zorginstituut merkt op dat de uitkomsten van het model niet zijn gevalideerd in overleg met klinische experts uit de Nederlandse praktijk. Ook ontbreken er in het validatiedocument meerdere inputparameters, die wel genoemd worden in het dossier van de registratiehouder. De registratiehouder geeft aan dat klinische

experts het valideren van de modeloutput lastig achtten, aangezien het andere modelparameters betreft dan bijvoorbeeld overleving. Ook bevat het model geen "intermediate" uitkomsten die gevalideerd konden worden. De klinische experts zouden zich wel kunnen vinden in de uitkomsten van het klinische onderzoek in het algemeen en het feit dat effecten van deucravacitinib op de lange termijn constant worden verwacht. De registratiehouder heeft verder de voorgestelde aanpak voor correctie van de utiliteiten uit de POETYK-studies aan een gezondheidseconoom voorgelegd. Hij kan zich vinden in de aanpak waarbij gecorrigeerd is op basis van de NICE beoordelingen in combinatie met scenarioanalyses van de berekende correctieratio. De registratiehouder heeft geen bijbehorende notulen aangeleverd van de gesprekken met de klinische experts en de gezondheidseconoom. Het Zorginstituut kan hierdoor niet beoordelen of de parameters, die niet gevalideerd zijn, wel aansluiten bij de Nederlandse klinische praktijk.

2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt de impact van de variabelen op de resultaten nagegaan en de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Modelparameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 3. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was, werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was. Voor de PSA is gebruik gemaakt van dezelfde ranges.

2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 4. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1000 simulaties gerund.

2.5.3 *Scenarioanalyses*

De registratiehouder heeft de volgende scenarioanalyses uitgevoerd:

- Een discontinuatiepercentage van 16% voor beide behandelingen.
- Klinische effectiviteit gebaseerd op POETYK-PSO-1
- Klinische effectiviteit gebaseerd op POETYK-PSO-2
- Het gebruik van de *gepoolde* POETYK utiliteiten (zonder met literatuurgegevens te poolen).
- Het gebruik van utiliteiten uit de NICE beoordeling voor brodalumab.
- Het gebruik van utiliteiten uit de NICE beoordeling voor secukinumab.
- Het gebruik van *gepoolde* POETYK utiliteiten gegenereerd door gebruik te maken van een longitudinaal model, dat vervolgens met literatuurgegevens is *gepooled*
- Het gebruik van utiliteiten gebaseerd op een correctieratio van 1,25
- Het gebruik van utiliteiten gebaseerd op een correctieratio van 1,5
- Het gebruik van utiliteiten gebaseerd op een correctieratio van 2,104
- Het gebruik van utiliteiten gebaseerd op DLQI mapping.
- Het gebruik van utiliteiten voor BOZ gebaseerd op placebo PASI respons
- Een 10% reductie van de kosten voor BOZ
- Een 25% reductie van de kosten voor BOZ
- Een 50% reductie van de kosten voor BOZ

- Een tijdshorizon van 10 jaar.
- Een tijdshorizon van 20 jaar.
- Gezondheidszorgperspectief, waarin zorgkosten die rechtstreeks verband houden met de interventie en de zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren worden meegenomen.

2.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De registratiehouder heeft geen *Value of Information* analyse uitgevoerd. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

Discussie gevoeligheidsanalyses:

De baseline utiliteit is niet gevarieerd in de PSA en DSA. De registratiehouder geeft aan dat het meenemen van de baseline utiliteit in de PSA zou kunnen leiden tot een dubbeltelling in onzekerheid, aangezien de veranderingen ten opzichte van de baseline utiliteit al gevarieerd worden. Hier kan het Zorginstituut zich niet in vinden. Voor de DSA geeft de registratiehouder aan dat het meenemen van de baseline utiliteit geen effect zal hebben op incrementele uitkomsten. Het Zorginstituut betwijfelt de juistheid van deze bewering, aangezien patiënten na apremilast langer behandeld zullen worden onder BOZ dan met deucravacitinib. Dit kan resulteren in verschil in incrementele effecten.

In het model worden voor de PSA voor de verschillende PASI respons-categorieën bij verschillende behandelingen random trekkingen gedaan uit de *Convergence Diagnostic and Output Analysis* (CODA) verstrekt door een Netwerk Meta Analyse (NMA). Deze NMA is gebaseerd op resultaten van POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2. Daardoor verwacht het Zorginstituut niet dat dit grote effecten zal hebben op de uitkomsten.

Het Zorginstituut merkt op dat alle inputparameters gerelateerd aan BoB (de transitiekansen, de marktaandeelen, het discontinuatiepercentage, de frequentie zorgactiviteiten en het percentage ernstige infecties) niet worden meegenomen in de sensitiviteitsanalyses.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de *proportional shortfall* methode is de ziektebelasting berekend (Tabel 20) voor de patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,1 en 0,4 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY passend bij deze aandoening.

De registratiehouder heeft gebruikgemaakt van de iMTA Disease Burden Calculator (iDBC).^[58] De volgende variabelen zijn ingevoerd:

- Gemiddelde leeftijd van de POETYK studies: 47 jaar
- Mannelijk aandeel van de gegevens van de POETYK studies: 67%
- Gemiddelde QALY's met de aandoening zonder nieuwe behandeling: 24,43

Tabel 20: Berekening ziektebelasting van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling

Resterende QALYs met standaardbehandeling	24,43
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	30,96
Absoluut QALY verlies (fair innings)	6,53
Proportional shortfall	0,21

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met deucravacitinib resulteert in een winst in gewonnen QALYs ten opzichte van apremilast (zie tabel 21).

Tabel 21: Incrementele effecten van behandeling met deucravacitinib vs. apremilast (met en zonder discontering)

	Deucravacitinib	Apremilast	Incrementeel
<i>Verdisconteerd 1,5%</i>			
QALYs	18,84	18,72	0,12
Actieve behandeling	2,75	1,08	1,67
PASI <50	0,17	0,22	-0,04
PASI 50-74	0,03	0,02	0,01
PASI 75-89	1,03	0,37	0,66
PASI 90-99	0,90	0,32	0,58
PASI 100	0,61	0,15	0,46
BoB	12,38	13,55	-1,17
BOZ	3,71	4,09	-0,37
<i>Niet verdisconteerd</i>			
QALYs	24,56	24,43	0,13
Actieve behandeling	2,97	0,97	1,84
PASI <50	0,17	0,25	-0,04
PASI 50-74	0,03	0,03	0,01
PASI 75-89	1,11	0,31	0,73
PASI 90-99	0,98	0,26	0,64
PASI 100	0,67	0,12	0,51
BoB	16,54	17,82	-1,28
BOZ	5,05	5,48	-0,43

3.3 Incrementele en totale kosten

Behandeling met deucravacitinib resulteert in €3.742 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 22 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Het belangrijkste kostenverschil bestaat uit geneesmiddelkosten. Deze kosten zijn hoger voor deucravacitinib, aangezien patiënten gedurende een langere tijd worden behandeld met deucravacitinib dan met apremilast door een hogere respons en een lagere kans op staken. Daarnaast is de prijs van deucravacitinib hoger dan de prijs van apremilast.

De kosten voor BoB en BOZ zijn lager voor deucravacitinib, aangezien patiënten korter in deze gezondheidstoestand doorbrengen dan bij apremilast. Verder zijn er kleine kostenbesparingen op productiviteitskosten.

Tabel 22: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van deucravacitinib versus apremilast, discontering 4%

Kostencategorieën	Discontering 4%		
	Deucravacitinib	Apremilast	Vershil
Behandelkosten	€32.427	€11.191	€21.236
Monitoringkosten (incl. reiskosten)	€1.551	€371	€844
Kosten voor behandeling van bijwerkingen (incl. reiskosten)	€40	€42	-€2
Kosten voor BoB	€130.322	€146.149	-€15.827
Kosten voor BOZ	€17.048	€19.205	-€2.157
Productiviteitsverliezen	€2.754	€3.148	-€394
Totale kosten (verdisconteerd)	€184.120	€180.377	€3.742
	Discontering 0%		
	Deucravacitinib	Apremilast	Vershil
Behandelkosten	€39.139	€12.203	€26.936
Monitoringkosten (incl. reiskosten)	€1.858	€725	€1.133
Kosten voor behandeling van bijwerkingen (incl. reiskosten)	€43	€43	€0
Kosten voor BoB	€264.026	€283.488	-€19.463
Kosten voor BOZ	€36.645	€39.673	-€3.028
Productiviteitsverliezen	€3.624	€4.002	-€378
Totale kosten (niet-verdisconteerd)	€345.308	€340.108	€5.200

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio (ICER): € 31.665 per gewonnen QALY voor deucravacitinib (Sotyktu®) ten opzichte van apremilast (Otezla®); zie tabel 23. Een ICER per gewonnen levensjaar kan niet worden weergegeven, omdat er geen verschil is in gewonnen levensjaren.

Tabel 23: Incrementele kosteneffectiviteit van deucravacitinib vs. apremilast

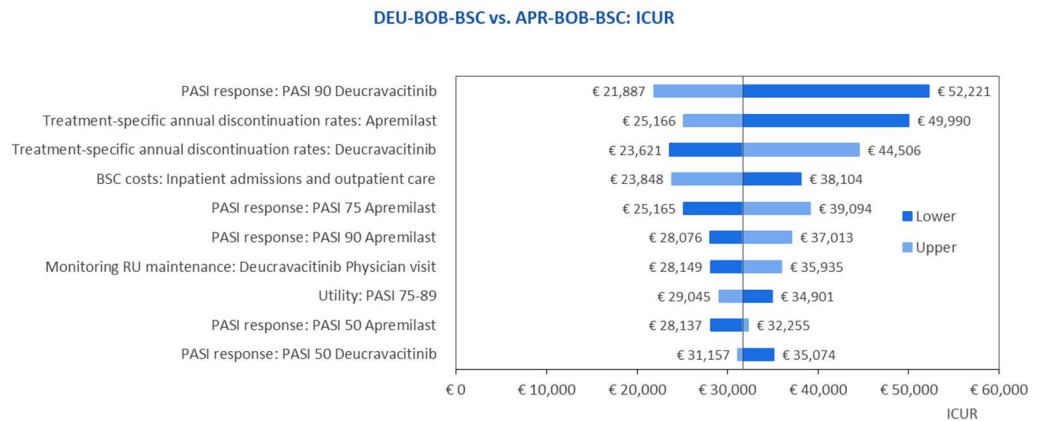
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 31.665 /gewonnen QALY
--	-------------------------

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 2 geeft de resultaten weer van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De effectiviteit van deucravacitinib

(transitiekans naar PASI 90) heeft de grootste invloed op de ICER. Parameters, die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER, zijn de kans op discontinuatie van zowel apremilast als deucravacitinib en de BOZ kosten.

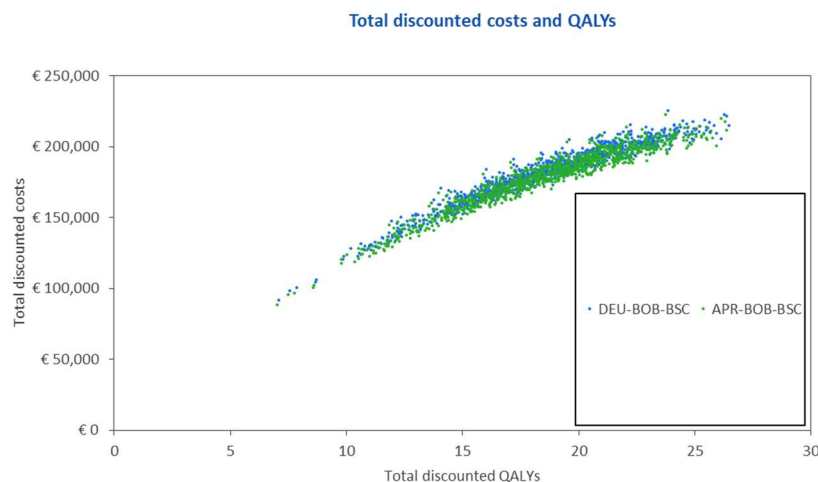


Figuur 2: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse – incrementele ICER (€/QALY), zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

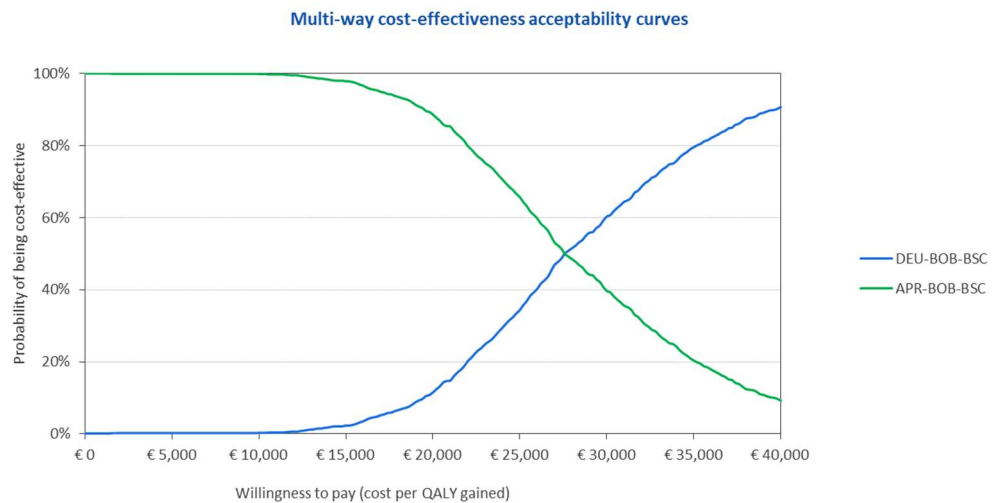
3.5.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuren 3 en 4 geven de resultaten van de PSA weer ten opzichte van apremilast. Bij een referentiewaarde van €20.000 per gewonnen QALY is de kans dat deucravacitinib kosteneffectief is ongeveer 11%. De ICER op basis van 1.000 simulaties is €27.319/QALY. De probabilistische ICER is iets lager dan de deterministische ICER. De registratiehouder verklaart dat dit het gevolg is van het relatief kleine verschil in QALY's, waardoor een kleine variatie in incrementele QALY's een relatief groot effect heeft op de ICER.



Figuur 3: Incrementele kosten en effecten van deucravacitinib ten opzichte van apremilast: PSA met 1000 simulaties.



Figuur 4: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen deucravacitinib en apremilast (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).

3.5.3

Scenarioanalyses

Tabel 24 vermeldt een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses, zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Daarin varieerde de ICER tussen €16.553 en €62.792 per QALY.

Het gelijkstellen van het discontinuatiepercentage van apremilast aan dat van deucravacitinib leidt tot een afname in incrementele kosten en effecten. Dit leidt tot een ICER van €62.792 per QALY. De registratiehouder vermeldt hierbij dat opgemerkt dient te worden dat dit scenario niet valide lijkt. In beide POETYK-studies was namelijk het percentage stakers lager in de deucravacitinib-arm ten opzichte van de apremilast-arm.^[12, 13]

Het gebruik van de effectiviteitsdata uit de afzonderlijke POETYK-studies leidt tot een lagere ICER bij het gebruik van POETYK-1 data (€27.527/QALY) en een hogere ICER wanneer POETYK-2 data (€62.548/QALY) wordt gebruikt.

Het gebruik van de utiliteiten uit de *gepoolde* POETYK studies leidt tot een stijging van de ICER tot €55.414 per QALY. Terwijl het gebruik van de utiliteiten uit de NICE-beoordeling van brodalumab en secukinumab zorgt voor een verlaging van de ICER tot respectievelijk €16.553 en €22.751 per QALY. Het gebruiken van een andere correctieratio leidt tot een stijging van de ICER bij gebruik van een kleinere correctieratio en tot een daling van de ICER bij gebruik van een hogere correctieratio.

Als de kosten van BOZ worden verlaagd, nemen de incrementele kosten toe. Dit resulteert in een hogere ICER tot €40.789 bij 50% reductie. Wanneer de tijdshorizon wordt verkort nemen zowel de incrementele kosten als de incrementele effecten af. De impact op de ICER is echter zeer beperkt. Ook de impact van het gebruiken van het gezondheidzorgperspectief op de ICER is maar zeer beperkt.

Tabel 24: Resultaten scenarioanalyses

Scenario	Incrementele kosten	Incrementele QALYs	ICER (€ per QALY)
<i>Base-case</i>	€3.742	0,12	€31.665
Een discontinuatiepercentage van 16,0% voor beide behandelingen	€4.617	0,07	€62.792
Klinische effectiviteit gebaseerd op POETYK-PSO-1	€3.876	0,14	€27.527
Klinische effectiviteit gebaseerd op POETYK-PSO-2	€3.267	0,05	€63.548
Het gebruik van de gepoolde POETYK utiliteiten	€3.742	0,07	€55.414
Het gebruik van utiliteiten uit de NICE beoordeling voor brodalumab	€3.742	0,23	€16.553
Het gebruik van utiliteiten uit de NICE beoordeling voor secukinumab	€3.742	0,16	€22.751
Het gebruik van gepoolde POETYK utiliteiten gegenereerd door gebruik te maken van een longitudinaal model welke vervolgens met literatuurgegevens zijn gepoold	€3.742	0,12	€32.365
Het gebruik van utiliteiten gebaseerd op een correctieratio van 1,25	€3.742	0,08	€44.331
Het gebruik van utiliteiten gebaseerd op een correctieratio van 1,5	€3.742	0,10	€36.943
Het gebruik van utiliteiten gebaseerd op een correctieratio van 2,104	€3.742	0,14	€26.338
Het gebruik van utiliteiten voor BOZ gebaseerd op placebo PASI respons	€3.742	0,07	€52.447
Een 10% reductie van de kosten voor BOZ	€3.958	0,12	€33.490
Een 25% reductie van de kosten voor BOZ	€4.281	0,12	€36.227
Een 50% reductie van de kosten voor BOZ	€4.821	0,12	€40.789
Tijdshorizon van 10 jaar	€2.920	0,09	€33.830
Tijdshorizon van 20 jaar	€3.523	0,11	€32.697
Gezondheidszorgperspectief	€4.112	0,12	€34.882

Discussie

Het is niet mogelijk om het scenario waarin de *gepoolde* POETYK utiliteiten gebruikt worden die zijn gegenereerd door een longitudinaal model uit te voeren in het farmaco-economisch model. Ook de klinische effectiviteit gebaseerd op de afzonderlijke POETYK-studies is niet reproduceerbaar in het model.

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De registratiehouder heeft geen VOI analyse uitgevoerd.

4 Discussie & Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden hier besproken. De overige kritiekpunten zijn vermeld in het rapport.

De methodologie van de kosteneffectiviteitsanalyse sluit niet aan op het referentiekader (Richtlijn economische evaluaties, Zorginstituut Nederland, 2016 ^[1]) bij de volgende onderdelen:

- In de DSA en PSA missen de inputparameters en de bijbehorende ranges van de baseline utiliteit gebruikt voor BOZ. De registratiehouder geeft aan dat het meenemen van de baseline utiliteit in de PSA zou kunnen leiden tot een dubbel telling in onzekerheid, aangezien de veranderingen ten opzichte van de baseline utiliteit al gevarieerd worden. Voor de DSA geeft de registratiehouder aan dat het meenemen van de baseline utiliteit geen effect zal hebben op incrementele uitkomsten. In beide argumenten kan het Zorginstituut zich niet vinden. Daarnaast zijn de parameters behorend bij BoB (de transitiekansen, de marktaandeelen, het discontinuatiepercentage, de frequentie zorgactiviteiten, het percentage ernstige infecties) niet meegenomen in de sensitiviteitsanalyses. Dit ondermijnt de waarde en de betrouwbaarheid van de uitkomsten.

In het model is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten:

- De BOZ kosten bestaan uit hospitalisatie, polikliniekbezoek, spoedzorg en lichttherapie gebaseerd op een retrospectieve cohortstudie (DISCOVER) van de registratiehouder, die is uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (VK). Daarin lijken de kosten voor tweedelijnszorg per patiënt per jaar weinig te verschillen pre- en post-discontinuatie bij een biological. Omdat deze studie in het VK is uitgevoerd, is het onzeker of de uitkomsten de Nederlandse klinische praktijk correct weergeven. Het Zorginstituut merkt op dat, door het niet meenemen van ziekenhuisopnames en spoedzorg, de kosten binnen de gezondheidszorg gedurende behandeling met apremilast en deucravacitinib veel lager liggen dan de kosten voor BOZ. Ook zijn de prijzen voor ziekenhuiszorg in het VK waarschijnlijk anders dan in Nederland. De registratiehouder heeft echter noch adequaat toegelicht noch inhoudelijk onderbouwd waarom de BOZ kosten in de base-case, ondanks deze discrepantie en onzekerheden, ook valide (zouden) zijn in de Nederlandse klinische praktijk. De BOZ kosten zijn ook niet gevalideerd met Nederlandse experts. De BOZ kosten gebaseerd op DISCOVER zijn in scenarioanalyses met 10%, 25% en 50% gereduceerd, resulterend in een ICER van respectievelijk €33.490; €36.227 en €40.789 per QALY. De schatting van de BOZ kosten door de registratiehouder acht het Zorginstituut als te hoog voor de Nederlandse klinische praktijk. Op basis van de gevraagde scenarioanalyses heeft het Zorginstituut de BOZ kosten daarom met 50% gereduceerd in zijn ICER-berekening.

Er is (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- De registratiehouder heeft gesteld de oorspronkelijke utiliteiten uit de POETYK-studies niet in de base-case gebruikt te hebben *'wegens een "ceiling effect"'*

- door een te hoge baseline utiliteit'* en overschrijdingen van de Nederlandse algemene populatie utiliteiten. De registratiehouder heeft volgens het Zorginstituut echter niet onderbouwd dat het onmogelijk is de data uit de POETYK-studies te gebruiken. De registratiehouder heeft herhaalde, uitdrukkelijke verzoeken vanuit het Zorginstituut niet opgevolgd om data aanvullend te analyseren (i.e. met behulp van additionele lineaire regressies waarbij voor verschillende covariaten is gecorrigeerd) en op die manier de utiliteiten voor de analyse te bepalen. De registratiehouder heeft ook niet aangetoond dat in deze populatie voor geen enkel stadium de Nederlandse algemene utiliteiten niet overschreden kunnen worden. Het Zorginstituut acht deze onzekerheden van grote waarde, omdat de utiliteiten cruciaal zijn voor de uiteindelijke uitkomsten en de POETYK-studies wel worden gebruikt om de verdeling over de verschillende ziektestadia te schatten. Het Zorginstituut heeft hierdoor onvoldoende vertrouwen in de utiliteiten in base-case. Om de onzekerheid van de utiliteiten inzichtelijk te maken neemt het Zorginstituut de originele POETYK utiliteiten mee als bovengrens van een ICER range. De ondergrens van deze ICER range gaat uit van de utiliteiten uit de base-case.
- De POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 zijn niet gepoold volgens gangbare statistische methoden. Dit vergroot de kans op vertekening. De patiëntkarakteristieken komen niet volledig overeen in beide studies. Er zijn verschillen geconstateerd in etniciteit, eerdere systemische behandeling en gewicht. Er is tevens een verschil te zien in de effecten in de deucravacitinib arm tussen beide studies, met een PASI 75 van respectievelijk 69,3% en 58,7% in POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2. In de aanvullende scenarioanalyses waarin de effectiviteitsdata uit elke studie afzonderlijk gebruikt wordt, leidt dit tot ICER's van €27.527 en €63.548 per QALY voor respectievelijk POETYK-PSO 1 en POETYK-PSO-2.
 - De patiënten in de POETYK-PSO-1 en POETYK-PSO-2 studies komen niet volledig overeen met de patiënten die in Nederland behandeld zullen worden. In Nederland zal 100% van de patiënten al een eerdere systemische behandeling gehad hebben, terwijl in de studies 40% therapie-naïef was. De registratiehouder vermeldt dat subgroepanalyses geen verschillen in respons op deucravacitinib vertoonden. Daarnaast heeft de Nederlandse patiëntenpopulatie, als gevolg van partiële respons uit het eerdere behandeltraject, een lagere absolute PASI score dan de patiënten in de studies (respectievelijk 11,3 en 21,1). Door deze lagere absolute PASI scores kan er in de Nederlandse praktijk sprake zijn van een uiteindelijk lagere effectiviteit van deucravacitinib. De registratiehouder gaf aan dat klinische experts niet verwachten dat bovenstaande observaties de representativiteit van de gemodelleerde patiëntenpopulatie verminderen. Het Zorginstituut kon dit echter niet verifiëren aan de hand van de bijgeleverde notulen. Daarnaast verschillen ook de klinische effectmaten tussen de POETYK-studies en de Nederlandse klinische praktijk om het succes van een behandeling te bepalen na de inductieperiode van 24 weken. De NVDV geeft aan dat afhankelijk van patiënttevredenheid een behandeling ook voortgezet of gestopt wordt, in plaats van alleen op basis van het bereiken van een $PASI \geq 75$. Dit kan leiden tot een onderschatting van de kosten, aangezien patiënten een behandeling mogelijk continueren ondanks een $PASI < 75$. Daarentegen zal er in Nederland door de lagere baseline score minder effectiviteit waargenomen worden, waardoor een lager percentage een $PASI \geq 75$ zal bereiken. Het is onzeker wat het effect is van bovengenoemde discrepanties op de generaliseerbaarheid van de POETYK-studies naar de Nederlandse praktijk, en dus op de doorvertaling van het model naar de Nederlandse klinische praktijk.

Tot slot is er bij het volgende aspect gebrek aan bewijs:

- Aangenomen is dat de utiliteit van BOZ gelijk is aan de baseline utiliteit. De registratiehouder geeft meerdere argumenten waarom dit geoorloofd is. Zo zijn de placebo-responses in de POETYK-studies volgens de registratiehouder toe te schrijven aan verlichting van stress door deelname aan de klinische studie en het placebo-effect. Plaque psoriasis is een ziekte met perioden van remissie en opvlammingen, waardoor het gelijkstellen van de utiliteit van BOZ aan de baseline utiliteit volgens het Zorginstituut mogelijk toch een onderschatting zou kunnen zijn.

Eindconclusie

Een aantal onzekerheden in de farmaco-economische analyse kon niet geheel worden opgehelderd. Het Zorginstituut concludeert echter alles overziende dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

De registratiehouder rapporteert een deterministische ICER van €31.665 per gewonnen QALY en een probabilistische ICER van €27.319 per gewonnen QALY. Dit verschil berust op een relatief klein verschil in QALY's. Daardoor heeft een kleine variatie in incrementele QALY's of kosten een groot effect op de ICER. Het Zorginstituut is echter van mening dat 1) de huidige toepassing van de utiliteiten onvoldoende onderbouwd is, en 2) dat de kosten van best ondersteunende zorg (BOZ) door de registratiehouder te hoog zijn ingeschat. Een ICER-range maakt deze onzekerheden (de toegepaste utiliteiten en de BOZ kosten) inzichtelijk. Het Zorginstituut heeft in dit kader de BOZ kosten voor beide eindpunten van de range gereduceerd met 50%. De ondergrens van de range bestaat uit de base-case utiliteiten die de registratiehouder heeft toegepast. Voor de bovengrens van de range past het Zorginstituut de originele utiliteiten uit de POETYK-studies toe. De deterministische ICER-range loopt van €40.789 per gewonnen QALY (utiliteiten base-case en 50% reductie BOZ kosten) tot €71.381 per gewonnen QALY (originele POETYK utiliteiten en 50% reductie BOZ kosten). Uitgaande van deze deterministische ICER-range zou de prijs van deucravacitinib met 10 tot 15% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €20.000 per QALY te vallen.

5 Referenties

1. Zorginstituut Nederland (2016). Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg.
2. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken Deucravacitinib 2023.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. NVDV-Standpunt voorschrijven deucravacitinib bij volwassenen met matige tot ernstige psoriasis. 2023.
4. Barker J, Baker H, Nadeem A, et al. Health Economic Assessment of Optimal Biological Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis.
5. Bewley A, Barker J, Mughal F, et al. Cost-effectiveness of apremilast in moderate to severe psoriasis in the United Kingdom. *Cogent Medicine* 2018; 5: 1-23.
6. Green WA-O, Stork R, Blanque AP, et al. An Economic Analysis of the Impact of Homecare Drug Administration for Biologic Interventions Available for Plaque Psoriasis in the UK.
7. Johansson EC, Hartz S, Kiri SH, et al. Cost-effectiveness analysis of sequential biologic therapy with ixekizumab versus secukinumab as first-line treatment of moderate-to-severe psoriasis in the UK. *Journal of Medical Economics* 2018; 21: 810-20.
8. Lloyd A, Reeves P, Conway P, et al. Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2009; 160: 380-6.
9. Sawyer LM, Wonderling D, Jackson K, et al. Biological therapies for the treatment of severe psoriasis in patients with previous exposure to biological therapy: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2015; 33: 163-77.
10. Sizto S, Bansback N, Feldman SR, et al. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2009; 160: 1264-72.
11. Klijn SL, van den Reek J, van de Wetering G, et al. Biologic treatment sequences for plaque psoriasis: a cost-utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE. *Br J Dermatol* 2018; 178: 1181-9.
12. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2022; 88: 29-39.
13. Strober B, Thaci D, Sofen H, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program for Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88: 40-51.
14. van den Reek J, Seyger MMB, van Lümig PPM, et al. The journey of adult psoriasis patients towards biologics: past and present - Results from the BioCAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 615-23.
15. Van Muijen ME, Thomas SE, Groenewoud HMM, et al. Direct Comparison of Real-world Effectiveness of Biologics for Psoriasis using Absolute and Relative Psoriasis Area and Severity Index Scores in a Prospective Multicentre Cohort. *Acta Derm Venereol* 2022; 102: adv00712.
16. BMS. Expert meeting notes. BMS data on file 2022.

17. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. NVDV-scopingsoverleg deucravacitinib bij plaque psoriasis met Zorginstituut Nederland 2023.
18. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Psoriasis. 2023.
19. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011; 303: 1-10.
20. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS 2004: pagina's. Geraadpleegd op via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf.
21. National Institute for Health and Care Excellence (2006). Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. Technology appraisal guidance [TA103]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103>.
22. IQVIA. IQVIA apr 2022 LRx data 2022.
23. National Institute for Health and Care Excellence (2017). Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA442]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta442>.
24. National Institute for Health and Care Excellence (2017). Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA475]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta475>.
25. National Institute for Health and Care Excellence (2018). Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA511]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>.
26. National Institute for Health and Care Excellence (2019). Certolizumab pegol for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA574]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta574>.
27. National Institute for Health and Care Excellence (2019). Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [TA575]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta575>.
28. European Medicines Agency (2015). Samenvatting van de productkenmerken Apremilast.
29. Armstrong AW, Lebwohl M, Warren RB, et al. Deucravacitinib in Plaque Psoriasis: 3-Year Safety and Efficacy Results From the Phase 3 POETYK PSO-1 and PSO-2 Trials. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine 2023; 7: s240.
30. Armstrong AW, Warren RB, Zhong Y, et al. Short-, Mid-, and Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Biologics and Nonbiologics for Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. Dermatol Ther (Heidelb) 2023; 13: 2839-57.
31. Sbidian E, Billionnet C, Weill A, et al. Persistence of apremilast in moderate-to-severe psoriasis: a real-world analysis of 14 147 apremilast- and methotrexate-naïve patients in the French National Health Insurance database. Br J Dermatol 2020; 182: 690-7.
32. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, et al. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). British Journal of Dermatology 2020; 183: 294-302.
33. Psoriasis: From Gene to Clinic, 9th International Congress The Queen Elizabeth II Conference Centre, London, UK 9th-11th December 2021. (FC20). British Journal of Dermatology 2022; 186: e2-e56.
34. Ter Haar ELM, Thomas SE, van den Reek J, et al. Drug Survival, Safety, and Effectiveness of Biologics in Older Patients with Psoriasis: A Comparison with Younger Patients-A BioCAPTURE Registry Study. Drugs Aging 2022; 39: 715-

- 27.
35. Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF, et al. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ* 2006; 15: 1121-32.
 36. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health* 2016; 19: 343-52.
 37. National Institute for Health and Care Excellence (2015). Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA350]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>.
 38. Yfantopoulos J, Chantzaras A and Kontodimas S. Assessment of the psychometric properties of the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2017; 309: 357-70.
 39. Janssen MF, Szende A, Cabases J, et al. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ* 2019; 20: 205-16.
 40. Davison NJ, Thompson AJ, Turner AJ, et al. Generating EQ-5D-3L Utility Scores from the Dermatology Life Quality Index: A Mapping Study in Patients with Psoriasis. *Value Health* 2018; 21: 1010-8.
 41. Diamantopoulos A FA, Huizinga T, et al. Tocilizumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis in the UK. *PharmacoEconomics* 2014; 32: 775-87.
 42. Sisk JE MA, Whang W, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *Journal of the American Medical Association* 1997; 278: 1333-9.
 43. National Institute for Health and Care Excellence (2023). Deucravacitinib for treating moderate to severe plaque psoriasis [TA907]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta907>.
 44. G Standaard (2024). Z-Index januari 2024. from <https://www.z-index.nl/g-standaard>.
 45. Zorginstituut Nederland. Wat is het uitgiftetarief? 2023.
 46. National Institute for Health and Care Excellence (2019). Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA350]. . from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta596>.
 47. National Institute for Health and Care Excellence (2021). Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance [TA723]. from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta723>.
 48. BMS. Patient characteristics and healthcare resource use in patients with moderate or severe psoriasis who discontinue biologic therapy: a retrospective cohort study using the North-West London Discover database. Data on file. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
 49. European Central Bank (2022). Euro foreign exchange reference rates. from https://www.ecb.europa.eu/stats/policy_and_exchange_rates/euro_reference_exchange_rates/html/eurofxref-graph-gbp.en.html.
 50. Zorginstituut Nederland (2016). Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg.
 51. SCAL Medische Diagnostiek (2022). TARIEVEN LABORATORIUM VANAF 1 JANUARI 2022. from <https://www.scal.nl/system/files/inline/Kopie%20van%20Prijzen%20website%20online%202021.pdf>.
 52. GGD Hart van Brabant (2023). Onderzoeken. from <https://www.ggdhvb.nl/tuberculose/onderzoeken/>.
 53. Nederlandse Zorgautoriteit (2022). DBC-zorgproduct 109999072. from <https://www.opendisdata.nl/msz/zorgproduct/109999072>.
 54. Rijksoverheid (2022). AOW leeftijd stijgt minder snel. from

<https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/pensioen/toekomst-pensioenstelsel/aow-leeftijd-stijgt-minder-snel>.

55. Centraal Bureau voor de Statistiek (2019). Arbeidsdeelname; kerncijfers. from <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/82309ned/table?fromstatweb>.
56. Centraal Bureau voor de Statistiek (2019). Werkzame beroepsbevolking; arbeidsduur. from <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/82647NED/table?fromstatweb>.
57. Lebwohl M, Soliman AM, Yang H, et al. Impact of PASI response on work productivity and the effect of risankizumab on indirect costs using machine learning in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment* 2022; 33: 2094-101.
58. Versteegh MM, Ramos IC, Buyukkaramikli NC, et al. Severity-Adjusted Probability of Being Cost Effective. *Pharmacoeconomics* 2019; 37: 1155-63.

Bijlage 1: Klinische studies

Tabel bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoekopzet	patiëntenkenmerken	interventie en controle (aantal patiënten)	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
Armstrong et al. 2022	Fase 3, 52 weken, internationaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo- en actieve behandeling-gecontroleerd POETYK-PSO-1 (NCT03624127)	Volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis (PASI \geq 12, sPGA \geq 3 en lichaams-oppervlakte \geq 10%)	<ul style="list-style-type: none"> Deucravacitinib 6mg eenmaal daags (N=332) Placebo (N=166) Apremilast 30mg tweemaal daags (N=168) 	52 weken, waarna patiënten werden opgenomen in POETYK-PSO-LTE, het lange-termijn-onderzoek	<p>Primaire uitkomst maten: Percentage patiënten in week 16 met:</p> <ul style="list-style-type: none"> sPGA 0/1 reactie PASI 75-reactie <p>Secundaire uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline waarde t.o.v. week 16,24 en 52 voor sPGA 0/1, PASI 75 en PASI 90
Strober et al. 2022	Fase 3, 52 weken, internationaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo- en actieve behandeling-gecontroleerd, met een gerandomiseerde terugtrekkings- en herbehandelings-fase (week 24-52) POETYK-PSO-2 (NCT03611751)	Volwassen patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis (PASI \geq 12, sPGA \geq 3 en lichaams-oppervlakte \geq 10%)	<ul style="list-style-type: none"> Deucravacitinib 6mg eenmaal daags (N=511) Placebo (N=255) Apremilast 30mg tweemaal daags (N=254) 	52 weken, waarna patiënten werden opgenomen in POETYK-PSO-LTE, het lange-termijn-onderzoek	<p>Percentage patiënten in week 16 met:</p> <ul style="list-style-type: none"> sPGA 0/1 reactie PASI 75-reactie <p>Secundaire uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline waarde t.o.v. week 16,24 en 52 voor sPGA 0/1, PASI 75 en PASI 90

Bijlage 2: Patiëntkarakteristieken klinische studie

POETSYK-PSO	deucravacitinib		apremilast		Placebo	
	1 N=332	2 =511	1 N=168	2 N=254	1 N=166	2 N=255
leeftijd – in jaren (sd)	45.9 (13.7)	46.9 (13.4)	44.7 (12.1)	46.4 (13.3)	47.9 (14.0)	47.3 (13.6)
Gewicht – in kg (gemiddelde, sd)	87.9 (21.8)	92.3 (21.9)	87.5 (21.1)	93.5 (22.2)	89.1 (22.3)	91.5 (20.2)
Geslacht, aantal (%)						
Man	230(69.3)	336(65.8)	110(65.5)	157(61.8)	113(68.1)	181(71.0)
Vrouw	58(34.5)	175(34.2)	102(30.7)	97 (38.2)	53 (31.9)	74 (29.0)
Etniciteit, aantal (%)						
Wit	267(80.4)	474(92.8)	139(82.7)	229(90.2)	128(77.1)	232(91.0)
Zwart of Afrikaans-Amerikaans	2 (0.6)	8 (1.6)	1 (0.6)	9 (3.5)	3 (1.8)	9 (3.5)
Aziatisch	59(17.8)	24 (4.7)	28 (16.7)	12 (4.7)	34 (20.5)	8 (3.1)
Overig	4(1.2)	5 (1.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	1 (0.6)	6 (2.4)
Ziekte duur, gemiddeld aantal jaren (sd)	17.1 (12.4)	19.6 (12.9)	17.7 (11.8)	18.9 (12.4)	17.3 (12.8)	19.9 (12.9)
sPGA score, aantal (%)						
3 = gematigd	257(77.4)	408(79.8)	139(82.7)	196(77.2)	128(77.1)	217(85.1)
4 = ernstig	75 (22.6)	103(20.2)	29 (17.3)	58 (22.8)	37 (22.3)	38 (14.9)
PASI, gemiddelde (sd)	21.8 (8.6)	20.7 (7.5)	21.4 (9.0)	21.6 (8.4)	20.7 (8.0)	21.1 (9.0)
Lichaamsoppervlakte, gemiddelde (sd)	26.6 (15.9)	26.3 (15.8)	26.6 (16.1)	28.3 (16.5)	25.3 (16.9)	25.3 (15.7)
Eerder gebruik van systemische behandelingen, aantal (%)						
Naïef	132(39.8)	237(46.4)	59 (35.1)	114(44.9)	57 (34.3)	116(45.5)
Systemische behandelingen	200(60.2)	274(53.6)	109(64.9)	140(55.1)	109(65.7)	139(54.5)
Biologische behandelingen	130(39.2)	165(32.3)	66 (39.3)	79 (31.1)	63 (38.0)	83 (32.5)

Bijlage 3: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Basisanalyse	Ondergrens	Bovengrens
%man	0,67	0,39	0,90
Startleeftijd	46,6	30,1	63,1
Klinische effectiviteit: Deucra PASI 50	0,82	0,40	1,00
Klinische effectiviteit: Deucra PASI 75	0,62	0,37	0,85
Klinische effectiviteit: Deucra PASI 90	0,36	0,23	0,51
Klinische effectiviteit: Deucra PASI 100	0,15	0,09	0,21
Klinische effectiviteit: Apremilast PASI 50	0,52	0,32	0,72
Klinische effectiviteit: Apremilast PASI 75	0,38	0,24	0,53
Klinische effectiviteit: Apremilast PASI 90	0,21	0,13	0,29
Klinische effectiviteit: Apremilast PASI 100	0,07	0,04	0,09
Behandelspecifieke jaarlijkse discontinuering: Deucravacitinib	0,16	0,10	0,23
Behandelspecifieke jaarlijkse discontinuering: Apremilast	0,30	0,19	0,42
Utiliteit: PASI <50	0,643	0,608	0,676
Utiliteit: PASI 50-74	0,690	0,622	0,754
Utiliteit: PASI 75-89	0,731	0,648	0,808
Utiliteit: PASI 90-99	0,795	0,691	0,881
Utiliteit: PASI 100	0,783	0,679	0,870
BOZ kosten: Intramurale opnames en ambulante zorg	3.988,59	2.581,21	5,697.32
Monitoring kosten: Polikliniekbezoek	103,64	67,07	148,04
Monitoring kosten: Kreatinine test + albumine test	10,32	6,68	14,74
Monitoring kosten: ALAT test + gamma GT test	10,91	7,06	15,58
Monitoring kosten: Hematologisch bloedonderzoek	12,73	8,24	18,18
Monitoring kosten: Screening hepatitis B en C	35,08	22,70	50,11
Monitoring kosten: Screening tuberculose	36,80	23,81	52,57
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Polikliniekbezoek	2	1,29	2,86
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Kreatinine test	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib ALAT test	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Hematologisch bloedonderzoek	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Screening hepatitis B en C	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Screening tuberculose	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Polikliniekbezoek	2	1,29	2,86

Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Kreatinine test	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast ALAT test	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Hematologisch bloedonderzoek	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Screening hepatitis B and C	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Screening tuberculose	0	0	0
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib Polikliniekbezoek	4	2,59	5,71
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib Kreatinine + albumine test	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib ALAT + gamma GT test	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib Hematologisch bloedonderzoek	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib Screening hepatitis B en C	0	0	0
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast Polikliniekbezoek	4	2,59	5,71
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast Kreatinine + albumine test	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast ALAT + gamma GT test	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast Hematologisch bloedonderzoek	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast Screening hepatitis B en C	0	0	0
Gemiddelde afstand tot zorgverlener (retour, km)	14,00	9,06	20,00
Reiskosten per km	0,23	0,15	0,33
Parkeerkosten per bezoek	3,66	2,37	5,23
Uurloon patiënt	43,75	28,31	62,49
Gemiddeld aantal uren dat wordt gewerkt per week	36,92	23,89	52,74
Proportie werkende patiënten	0,88	0,36	1,00
Pensioengerechtigde leeftijd	67,00	43,36	95,70
Frictiekostenperiode (dagen)	119,95	77,63	171,34
Proportie patiënten welke niet werken in PASI <75	0,14	0,09	0,20
Proportie patiënten welke niet werken in PASI 75-89	0,05	0,03	0,07
Proportie patiënten welke niet werken in PASI 90-99	0,02	0,02	0,04
Proportie patiënten welke niet werken in PASI 100	0,02	0,01	0,02
Percentage bijwerkingen: Deucravacitinib Ernstige infecties	0,017	0,011	0,024
Percentage bijwerkingen: Apremilast Ernstige infecties	0,017	0,011	0,024
Duur bijwerking: Ernstige infecties	1,00	0,65	1,43

Bijlage 4: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter	Distributie	Basisanalyse	Ondergrens	Bovengrens
%man	Beta	0,67	0,39	0,90
Startleeftijd	Normaal	46,6	30,1	63,1
Klinische effectiviteit: Deucra PASI 50	Beta	0,82	0,40	1,00
Klinische effectiviteit: Deucra PASI 75	Beta	0,62	0,37	0,85
Klinische effectiviteit: Deucra PASI 90	Beta	0,36	0,23	0,51
Klinische effectiviteit: Deucra PASI 100	Beta	0,15	0,09	0,21
Klinische effectiviteit: Apremilast PASI 50	Beta	0,52	0,32	0,72
Klinische effectiviteit: Apremilast PASI 75	Beta	0,38	0,24	0,53
Klinische effectiviteit: Apremilast PASI 90	Beta	0,21	0,13	0,29
Klinische effectiviteit: Apremilast PASI 100	Beta	0,07	0,04	0,09
Behandelspecifieke jaarlijkse discontinuering: Deucravacitinib	Beta	0,16	0,10	0,23
Behandelspecifieke jaarlijkse discontinuering: Apremilast	Beta	0,30	0,19	0,42
Utiliteit: PASI <50	Beta	0,643	0,608	0,676
Utiliteit: PASI 50-74	Beta	0,690	0,622	0,754
Utiliteit: PASI 75-89	Beta	0,731	0,648	0,808
Utiliteit: PASI 90-99	Beta	0,795	0,691	0,881
Utiliteit: PASI 100	Beta	0,783	0,679	0,870
BOZ kosten: Intramurale opnames en ambulante zorg	Gamma	3.988,59	2.581,21	5.697,32
Monitoring kosten: Polikliniekbezoek	Gamma	103,64	67,07	148,04
Monitoring kosten: Kreatinine + albumine test	Gamma	10,32	6,68	14,74
Monitoring kosten: ALAT + gamma GT test	Gamma	10,91	7,06	15,58
Monitoring kosten: Hematologisch bloedonderzoek	Gamma	12,73	8,24	18,18
Monitoring kosten: Screening hepatitis B en C	Gamma	35,08	22,70	50,11
Monitoring kosten: Screening tuberculose	Gamma	36,80	23,81	52,57
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Polikliniekbezoek	Gamma	2	1,29	2,86
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Kreatinine test	Gamma	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib ALAT test	Gamma	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Hematologisch bloedonderzoek	Gamma	0	0	0

Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib Screening hepatitis B en C	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik inductie: Deucravacitinib screening tuberculose	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Polikliniekbezoek	Gamma	2	1,29	2,86
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Kreatinine test	Gamma	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast ALAT test	Gamma	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Hematologisch bloedonderzoek	Gamma	0	0	0
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Screening hepatitis B and C	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik inductie: Apremilast Screening tuberculose	Gamma	0	0	0
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib Polikliniekbezoek	Gamma	4	2,59	5,71
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib Kreatinine + albumine test	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib ALAT + gamma GT test	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib Hematologisch bloedonderzoek	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Deucravacitinib Screening hepatitis B en C	Gamma	0	0	0
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast Polikliniekbezoek	Gamma	4	2,59	5,71
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast Kreatinine + albumine test	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast ALAT + gamma GT test	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast Hematologisch bloedonderzoek	Gamma	1	0,65	1,43
Monitoring zorgverbruik onderhoudsfase: Apremilast Screening hepatitis B en C	Gamma	0	0	0

Gemiddelde afstand tot zorgverlener (retour, km)	Gamma	14,00	9,06	20,00
Reiskosten per km	Gamma	0,23	0,15	0,33
Parkeerkosten per bezoek	Gamma	3,66	2,37	5,23
Uurloon patiënt	Gamma	43,75	28,31	62,49
Gemiddeld aantal uren dat wordt gewerkt per week	Gamma	36,92	23,89	52,74
Proportie werkende patiënten	Beta	0,88	0,36	1,00
Pensioengerechtigde leeftijd	Gamma	67,00	43,36	95,70
Frictiekostenperiode (dagen)	Gamma	119,95	77,63	171,34
Proportie patiënten welke niet werken in PASI <75	Beta	0,14	0,09	0,20
Proportie patiënten welke niet werken in PASI 75-89	Beta	0,05	0,03	0,07
Proportie patiënten welke niet werken in PASI 90-99	Beta	0,02	0,02	0,04
Proportie patiënten welke niet werken in PASI 100	Beta	0,02	0,01	0,02
Percentage bijwerkingen: Deucravacitinib Ernstige infecties	Beta	0,017	0,011	0,024
Percentage bijwerkingen: Apremilast Ernstige infecties	Beta	0,017	0,011	0,024
Duur bijwerking: Ernstige infecties	Gamma	1,00	0,65	1,43