

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
12 maart 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2919252

Datum
13 juli 2009

Ons kenmerk
PAK/29057261

Behandeld door
mw. drs. M.R. Kuijpers, apotheker

Doorkiesnummer
(020) 797 86 34

Onderwerp
GVS-beoordeling ustekinumab (Stelara®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 12 maart 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of Stelara® (ustekinumab oplossing voor injectie) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket en zo nee, een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel uit te voeren.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/16 dat als bijlage is toegevoegd. De CFH is tot de conclusie gekomen dat ustekinumab niet onderling vervangbaar is met enig in het pakket opgenomen middel. Daarnaast heeft de commissie een oordeel gegeven over de therapeutische waarde van dit middel bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis en beoordeeld of de farmaco-economische analyse van ustekinumab voldoet aan de daarvoor opgestelde richtlijnen. Op basis van het oordeel van de CFH en na het horen van de belanghebbende heeft het CVZ zijn advies over opname van ustekinumab oplossing voor injectie (Stelara®) in het te verzekeren pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel ustekinumab aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Stelara® oplossing voor injectie op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Achtergrond

Plaque psoriasis is de meest voorkomende vorm van psoriasis met als opvallendste symptomen symmetrische, scherp omschreven, schilferende, rode plekken op de huid. De symptomen van psoriasis zijn een uiting van een chronisch, immuungemedieerd ontstekingsproces. De prevalentie van psoriasis in de Nederlandse bevolking is circa 2%, uiteenlopend van 0,3% bij kinderen tot 3,0% bij volwassenen vanaf 45-jarige leeftijd. Plaque psoriasis maakt daar 85-90% van uit. Van de patiënten met psoriasis heeft 30% de aandoening in matig-ernstige mate. Voor patiënten met plaque psoriasis die onvoldoende reageren op lokale therapie, gaat de voorkeur uit naar behandeling met (1) ultraviolet B (UVB), (2) ultraviolet A met psoralenen (PUVA), (3) methotrexaat, ciclosporine of (4) retinoïden of fumaraten. Biotechnologische geneesmiddelen, zogenaamde biologicals, komen pas in beeld bij de behandeling wanneer de hiervoor genoemde behandelingen falen.

Biologicals voor de behandeling van plaque psoriasis die reeds zijn opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem zijn de TNF- α blokkers adalimumab, etanercept en infliximab. Zij zijn ook voor andere indicaties geregistreerd. Ustekinumab is ook een biological, namelijk een humaan monoklonaal antilichaam. Het heeft de IL-12 en IL-23 receptoren als aangrijpingspunt en verhindert daardoor bij psoriasis het ontstekingsproces. Ustekinumab is momenteel uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van plaque psoriasis bij volwassen patiënten. Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van ustekinumab heeft de CFH het geneesmiddel vergeleken met adalimumab, etanercept en infliximab.

Uitkomsten CFH beoordeling

De CFH heeft in de vergadering van 26 mei 2009 geconcludeerd dat ustekinumab therapeutisch gelijkwaardig is aan adalimumab, etanercept en infliximab bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA. Er zijn onvoldoende gegevens over langetermijneffectiviteit om een voorkeur voor één van de biologicals uit te spreken. De kans op bijwerkingen is vergelijkbaar. Ustekinumab is relatief gemakkelijk in het gebruik door de lage toedieningsfrequentie. Adalimumab, etanercept en infliximab zijn geclusterd op basis van de hoofdindicatie 'reumatoïde artritis'. Ustekinumab heeft als enige indicatie (en dus als hoofdindicatie) de behandeling van plaque psoriasis. Ustekinumab is daarom niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS.

Om te bepalen of ustekinumab in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B is een oordeel nodig over de onderbouwing van de doelmatigheid en over de kostenconsequenties van de opname van het geneesmiddel in het pakket.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van ustekinumab ten opzichte van adalimumab, etanercept en infliximab onvoldoende is onderbouwd. Het belangrijkste bezwaar is dat de CFH zich niet kan vinden in de gekozen modelstructuur.

Voor de kostenconsequentieraming van ustekinumab zijn de kosten vergeleken met de kosten van etanercept voor de behandeling van plaque psoriasis, omdat ongeveer 78% van de patiënten hiermee wordt behandeld. De CFH concludeert dat de opname van ustekinumab in het GVS niet zal leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Onzekere factoren in de kostenconsequentieraming betreffen de kosten van behandeling met etanercept, de duur van de behandeling met ustekinumab en de marktpenetratie van ustekinumab.

Consultatie belanghebbende partijen

Het CVZ heeft schriftelijke reacties ontvangen van Janssen-Cilag, de fabrikant van ustekinumab (Stelara®), de Farmaceutische Advies Groep (FAG) van Zorgverzekeraars Nederland (ZN), de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) en de Psoriasis Vereniging Nederland. Behalve de FAG van ZN zijn de geconsulteerde partijen het inhoudelijk eens met het advies van het CVZ. ZN is van mening dat, op basis van de onzekerheid in de kostenconsequentieraming, de opname van ustekinumab in het verzekerde pakket ook zou kunnen leiden tot meerkosten. Zij zijn het daarom niet eens met het advies om ustekinumab op te nemen.

Overwegingen CVZ:

- De CFH heeft vastgesteld dat voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA, ustekinumab therapeutisch gelijkwaardig is aan adalimumab, etanercept en infliximab. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een verschil in langetermijneffectiviteit ten opzichte van deze drie geneesmiddelen.
- De CFH heeft vastgesteld dat er bij ustekinumab sprake is van therapeutische gelijkwaardigheid ten opzichte van adalimumab, etanercept en infliximab maar dat het niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS.

- De CFH heeft het door de fabrikant gekozen model voor de farmaco-economische analyse afgewezen en geconcludeerd dat de doelmatigheid van ustekinumab onvoldoende onderbouwd is. De onderbouwing van de doelmatigheid van een geneesmiddel speelt een rol in de beoordeling indien er sprake is van een farmaco-therapeutische meerwaarde. Ook is een bepaling van de doelmatigheid relevant indien het middel, ondanks therapeutische gelijkwaardigheid, niet clusterbaar is en er tevens sprake is van meerkosten. De CFH heeft echter geoordeeld dat ustekinumab voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis wel therapeutisch gelijkwaardig is aan en niet clusterbaar is met andere biologicals, maar dat opname in het GVS niet gepaard gaat met meerkosten. In dit geval laat het CVZ die overweging prevaleren boven het niet aangetoond zijn van de doelmatigheid.
- Het is bekend dat kostenconsequentieramingen een mate van onzekerheid in zich dragen. Toepassing in de praktijk zal informatie opleveren over de werkelijke kosten per patiënt en de consequenties voor het farmaciebudget. Het CVZ zal daarom de kosten van ustekinumab middels het Geneesmiddel Informatie Project (GIP) volgen. Indien de gebruikskosten hoger blijken te zijn dan de huidige ramingen zal het CVZ hierop terugkomen.
- De behandeling met de TNF- α blokkerende geneesmiddelen adalimumab, etanercept en infliximab is reeds een te verzekeren prestatie voor patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis op grond van de Rzv. Ustekinumab heeft echter een ander aangrijpingspunt dan de andere reeds verzekerde biologicals. Om die reden hechten met name de behandelaren en de patiënten veel belang aan de beschikbaarheid van ustekinumab omdat het de behandelopties voor patiënten met psoriasis vergroot.
- Het CVZ pleit voor een landelijk registratiesysteem voor de behandeling van psoriasis patiënten met ustekinumab en andere biologicals. Registratie van gegevens is belangrijk om meer inzicht te krijgen in de toepasbaarheid en de doelmatigheid van behandelingen in de praktijk. Registratie is primair een verantwoordelijkheid van behandelaren. Door facilitering van de ontwikkeling van een infrastructuur voor registratie en verankering in regelgeving zou uw ministerie dit kunnen bevorderen.
- Evenals bij adalimumab, etanercept en infliximab zijn er bij opname van ustekinumab in het GVS nadere voorwaarden nodig om een doelmatige inzet van dit middel te bevorderen.

Op basis van bovenstaande overwegingen adviseert het CVZ u om ustekinumab oplossing voor injectie (Stelara®) op te nemen op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem en door plaatsing op bijlage 2 van de Rzv nadere voorwaarden te verbinden aan de toegang. Het voorstel voor de nadere voorwaarden luidt als volgt:

59. Ustekinumab

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:
met matige tot ernstige plaque psoriasis en met onvoldoende respons op, intolerantie voor of een contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/16

ustekinumab (Stelara®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 25
mei 2009**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

29039250

Afdeling

Pakket

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	ustekinumab (Stelara®)
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.b.	Therapeutische waardebeoordeling
3	2.b.1.	Conclusie therapeutische waardebeoordeling
3	2.c.	Doelmatigheid
4	2.d.	Kostenconsequentieraming
4	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 12 maart 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Stelara®
3. FarmacoEconomisch rapport Stelara®
4. Kostenconsequentieraming Stelara®

1. Inleiding

In de brief van 12 maart 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Stelara®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. ustekinumab (Stelara®)

Samenstelling

ustekinumab 45 mg in 0,5 ml injectievloeistof

Geregistreeerde indicatie

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De volgende biologicals, anders dan ustekinumab, zijn geregistreerd voor de behandeling van psoriasis: adalimumab, etanercept en infliximab. Ustekinumab zou met deze middelen onderling vervangbaar kunnen zijn.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Alle 4 middelen hebben 'psoriasis' of 'plaque psoriasis' als geregistreeerde indicatie. Van de patiënten met psoriasis heeft 85-90% plaque psoriasis. Adalimumab, etanercept en infliximab zijn geclusterd voor de indicatie 'reumatoïde artritis', waarvoor ustekinumab niet is geregistreerd. Er zijn in Pubmed geen studies met ustekinumab bij reumatoïde artritis te vinden.

Gelijke toedieningsweg

Infliximab wordt intraveneus gegeven en de andere 3 middelen subcutaan.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Ustekinumab is geregistreerd voor volwassen patiënten, de andere 3 middelen zijn ook geregistreerd voor toepassing bij kinderen en volwassenen.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Ustekinumab is op de korte termijn in een gerandomiseerd, open onderzoek effectiever dan etanercept en op basis van indirecte vergelijking even effectief als adalimumab en infliximab. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een verschil in effectiviteit ten opzichte van etanercept, adalimumab en infliximab na een behandelduur van 3 maanden. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen in bijwerkingen tussen ustekinumab en de vergeleken middelen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Ustekinumab is niet onderling vervangbaar, omdat het niet is geregistreerd voor reumatoïde artritis. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B dient

de therapeutische waarde te worden bepaald.

2.a.5. Standaarddos

45 mg subcutaan in week 0, week 4 en vervolgens elke 12 weken. Bij een lichaamsgewicht > 100 kg is de dosering: 90 mg in week 0, week 4 en vervolgens elke 12 weken.

2.b. Therapeutische waardebe

Effectiviteit. Ustekinumab is op de korte termijn (12 weken) in een gerandomiseerd, open onderzoek effectiever dan etanercept en op basis van indirecte vergelijking even effectief als adalimumab en infliximab. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een verschil in effectiviteit ten opzichte van etanercept, adalimumab en infliximab na een behandelduur van 3 maanden.

Bijwerkingen. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen in bijwerkingen tussen ustekinumab en de vergeleken middelen.

Ervaring. De ervaring met ustekinumab is beperkt, en minder dan die van de vergeleken behandelingen.

Toepasbaarheid. Ustekinumab is globaal even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van ustekinumab is groter dan dat van de vergeleken behandelingen.

2.b.1. Conclusie therapeutische waardebe

Bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA, is ustekinumab therapeutisch gelijkwaardig aan adalimumab, etanercept en infliximab.

2.c. Doelmatigheid

De fabrikant claimt dat behandeling met ustekinumab een kosteneffectieve interventie is de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van ustekinumab ten opzichte van etanercept (25 mg en 50 mg), infliximab en adalimumab onvoldoende is onderbouwd.

De CFH merkt het volgende op bij de analyse. De CFH kan zich niet vinden in de gehanteerde utiliteiten in de base case analyse. Beschrijvende kwaliteit van leven vragenlijsten kunnen niet als effectmaat gebruikt worden in farmaco-economische evaluaties. In de gevoeligheidsanalyses presenteert de fabrikant echter de resultaten van utiliteiten verkregen uit de EQ-5D waarin de CFH zich wel kan vinden. De CFH kan zich niet vinden in de gekozen modelstructuur. In het model

drukken de gezondheidstoestanden niet de ernst van de aandoening uit maar de respons op de behandeling. De gevonden verbetering van patiënten is in dit model derhalve een relatieve verbetering in tegenstelling tot een absolute verbetering in gezondheid.

Ten slotte is de CFH van oordeel dat de resultaten uit het model voor ustekinumab en etanercept vergeleken hadden moeten worden met de resultaten uit de ACCEPT trial.

2.d. Kostenconsequentieraming

Opname van ustekinumab in het GVS zal niet leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Onzekere factoren in deze kostenconsequentie betreffen de kosten van behandeling met etanercept, de duur van behandeling met ustekinumab en de marktpenetratie van ustekinumab.

3. Conclusie

- Ustekinumab is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel, zodat plaatsing op bijlage 1A niet mogelijk is. Bij opname in het GVS dient het middel te worden opgenomen op bijlage 1B.

- Bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA is ustekinumab therapeutisch gelijkwaardig aan adalimumab, etanercept en infliximab.

- De doelmatigheid van ustekinumab ten opzichte van adalimumab, etanercept en infliximab is onvoldoende onderbouwd.

- Opname van ustekinumab in het GVS zal niet leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport ustekinumab (Stelara®) bij de indicatie plaque psoriasis

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ustekinumab (Stelara®) als subcutane injectie bij de indicatie 'plaque psoriasis'. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met adalimumab, etanercept en infliximab. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Effectiviteit. Ustekinumab is op de korte termijn (12 weken) in een gerandomiseerd, open onderzoek effectiever dan etanercept en op basis van indirecte vergelijking even effectief als adalimumab en infliximab. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een verschil in effectiviteit ten opzichte van etanercept, adalimumab en infliximab na een behandelduur van 3 maanden.

Bijwerkingen. Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen in bijwerkingen tussen ustekinumab en de vergeleken behandelingen.

Ervaring. De ervaring met ustekinumab is beperkt, en minder dan die van de vergeleken behandelingen.

Toepasbaarheid. Ustekinumab is globaal even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van ustekinumab is groter dan dat van de vergeleken behandelingen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA, is ustekinumab therapeutisch gelijkwaardig aan adalimumab, etanercept en infliximab.

2. Inleiding

Geneesmiddel	ustekinumab
Samenstelling	ustekinumab 45 mg in 0,5 ml injectievloeistof
Geregistreerde indicatie	"Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA."
Dosering	45 mg subcutaan in week 0, week 4 en vervolgens elke 12 weken. Bij een lichaamsgewicht > 100 kg is de dosering: 90 mg in week 0, week 4 en vervolgens elke 12 weken.
Werkingsmechanisme	Ustekinumab bindt met hoge affiniteit en specificiteit aan de p40-eiwit-subeenheid van IL-12 en -23 en verhindert daarmee dat deze cytokinen afweercellen activeren. Bij psoriasis zijn deze afweercellen overmatig actief. Remming van de afweercellen vermindert de ziektesymptomen.
Bijzonderheden	Ustekinumab is een biological, namelijk een humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam dat via recombinant DNA-techniek in een muizenmyeloomcellijn wordt geproduceerd.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Symptomen. Plaque psoriasis is de meest voorkomende vorm van psoriasis. De opvallendste symptomen zijn symmetrische, scherp omschreven, schilferende, rode plekken op de huid. Deze bevinden zich vooral op de strekzijde van de ellebogen en de knieën, op het behaarde hoofd en op de billen en genitalia.

Prevalentie. De prevalentie van psoriasis in de Nederlandse bevolking is circa 2%, uiteenlopend van 0,3% bij kinderen tot 3,0% bij volwassenen vanaf 45-jarige leeftijd (<http://statline.cbs.nl>). Plaque psoriasis maakt daar 85-90% van uit.¹ Van de patiënten met psoriasis heeft 30% de aandoening in matig-ernstige mate.²

Ernst. Het beloop van de aandoening varieert sterk. Sommige patiënten hebben enkele plekjes, terwijl bij anderen bijna de hele huid is aangedaan. Gebruikelijk is dat verbetering en verergering elkaar afwisselen.

Pathogenese. De symptomen van psoriasis zijn een uiting van een chronisch ontstekingsproces in de huid. De ontsteking is het gevolg van een verstoord evenwicht tussen keratinocyten, antigeenpresenterende cellen en T-cellen. Daarbij is er een verhoogde aanmaak van verschillende pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen. De precieze oorzaak van psoriasis is onbekend. Er is een belangrijke genetische component en er zijn uitlokkende omgevingsfactoren, zoals huidbeschadiging, infecties, stress en gebruik van bepaalde geneesmiddelen waaronder lithium en betablokkers.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Behandeling. Voor patiënten met plaque psoriasis die onvoldoende reageren op lokale therapie, gaat de voorkeur uit naar behandeling met (1) ultraviolet B (UVB), (2) ultraviolet A met psoralenen (PUVA), (3) methotrexaat, ciclosporine of (4) retinoïden of fumaraten.^{3,4} Behandeling met een biological wordt geïndiceerd geacht indien patiënten systemische therapie niet verdragen, daar onvoldoende op reageren of een verhoogde kans hebben op bijwerkingen van conventionele therapieën.⁴

Vergelijkende behandeling. De volgende biologicals, anders dan ustekinumab, zijn geregistreerd voor de behandeling van plaque psoriasis: adalimumab, etanercept en infliximab. Deze vormen in dit rapport de vergelijkende behandeling.

Efalizumab heeft eenzelfde indicatie als de genoemde middelen (zie 'Inleiding'), maar is in dit rapport buiten beschouwing gelaten. De reden daarvoor is de recente aanbeveling van de EMEA om de handelsvergunning voor het middel op te schorten, omdat de risico's ervan niet langer opwegen tegen de voordelen.⁵

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd met de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 8 april 2009. De volgende zoektermen werden daarbij gebruikt: 'psoriasis' AND 'adalimumab OR etanercept OR infliximab OR ustekinumab', limits: only items with abstracts, Humans, Meta-Analysis/Randomized Controlled Trial. Er werd een meta-analyse gevonden die niet in het dossier was opgenomen, en was gepubliceerd nadat het dossier was ingediend.⁶ Deze nieuwe meta-analyse overlapt met eerdere meta-analysen die wel in het dossier waren opgenomen.⁷⁻⁹

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ustekinumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Criteria

Onderzoekers kunnen een eventuele respons op de behandeling, uitgedrukt als het verschil tussen voor en na behandeling, beoordelen aan de hand van de aangedane lichaamsoppervlakte en de mate van erytheem, schilfering en verdikking. Hiervoor is de Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-score de vaakst gebruikte maat, hoewel de klinische relevantie van waargenomen scoreveranderingen niet altijd duidelijk is.¹⁰

Volgens de EMEA is de PASI-score bruikbaar indien men deze combineert met een gevalideerde, gestandaardiseerde globale score zoals de Physician Global Assessment (PGA).¹⁰ Verbetering van de PASI-score met > 90% wordt gezien als bewijs van effectiviteit. Patiënten met ernstige psoriasis en een verbetering van de PASI-score > 75% (PASI-75) kunnen worden beschouwd als responders, indien dit percentage vooraf is gedefinieerd.

Op langere termijn kunnen onderzoekers beoordelen of de symptomen zijn verdwenen (remissie), teruggekomen (relapse) of erger geworden dan ze voor de behandeling waren (rebound). Een relapse binnen 2 maanden na aanvang van de behandeling kan ook passen bij het natuurlijk beloop van de ziekte.

Patiënten kunnen de werkzaamheid van de behandeling beoordelen aan de hand van verschillende 'health-related quality of life'(HRQL)-schalen.

Klinische studies – korte termijn

Ustekinumab is direct met etanercept vergeleken in een gerandomiseerd, open onderzoek, waarvan de gegevens zijn opgenomen in de EPAR en in een clinical study report;^{11 12} ze zijn niet als artikel gepubliceerd. Daarnaast zijn indirecte vergelijkingen mogelijk van ustekinumab met alle 3 genoemde middelen op basis van placebogecontroleerde trials. Indirecte vergelijking is in dit geval mogelijk omdat de onderzochte patiëntengroepen overeenkwamen.

Ustekinumab versus etanercept: directe vergelijking (tabel 1 en 2). In het genoemde gerandomiseerde onderzoek naar ustekinumab versus etanercept werden volwassen patiënten met matig-ernstige plaque psoriasis onderzocht die onvoldoende hadden gereageerd op ciclosporine, methotrexaat of PUVA, deze behandelingen niet verdroegen of er een contra-indicatie voor hadden.¹² Hierbij was 'matig-ernstig' gedefinieerd als PASI \geq 12, PGA \geq 3 en een aangedaan lichaamsoppervlak \geq 10%. De statistische analyse was op basis van 'intention to treat'. Alle gerandomiseerde patiënten werden behandeld met de hen toegewezen behandeling. De patiëntkenmerken staan in tabel 1, de behandelingen en de resultaten na 12 weken in tabel 2. **Resultaten.** Gebruik van ustekinumab verbeterde bij statistisch significant meer patiënten de symptoomscore met \geq 75% (PASI-75) ten opzichte van de uitgangswaarde, dan gebruik van etanercept.

Tabel 1. Patiëntkenmerken in gerandomiseerd onderzoek naar behandeling van patiënten met matig-ernstige plaque psoriasis met ustekinumab of etanercept¹²

	<i>ustekinumab in week 0 en week 4*</i>		<i>etanercept 50 mg 2x/week, gedurende 12 weken (n = 347)</i>
	<i>45 mg per dosis (n = 209)</i>	<i>90 mg per dosis (n = 347)</i>	
man-vrouwratio	64:36	67:33	71:29
gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	45 (13)	45 (12)	46 (13)
gemiddelde ziekteduur in jaren (SD)	19 (12)	19 (12)	19 (12)
gemiddelde PASI-score (SD)	21 (9)	20 (8)	19 (6)
PGA-score 0 of 1	0	0	0

PASI = 'Psoriasis area and severity index'. De PASI-score loopt van 0 (geen psoriasis) tot 72 (ernstige psoriasis over het hele lichaam) en vormt de optelsom van de scores van roodheid, schilfering, verdikking en het percentage aangedaan lichaamsoppervlak.

PGA = Physician Global Assessment. De score loopt van 0 ('schoon') tot 5 (ernstig).

*De dosering was 45 mg/toediening bij lichaamsgewicht \leq 100 kg en 90 mg/toediening bij > 100 kg.

Tabel 2. Behandelresultaten in gerandomiseerd, direct vergelijkend onderzoek onder patiënten met matig-ernstige plaque psoriasis, 12 weken na het begin van de behandeling;¹² weergegeven zijn percentages patiënten

	<i>ustekinumab in week 0 en week 4*</i>		<i>etanercept 50 mg 2x/week, gedurende 12 weken (n = 347)</i>
	<i>45 mg per dosis (n = 209)</i>	<i>90 mg per dosis (n = 347)</i>	
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
verbetering ≥ 75% (PASI-75)	67,5†	73,8‡	56,8
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
verbetering ≥ 75% (PASI-75)		69,3§	56,8
verbetering ≥ 90% (PASI-90)	36,4‡	44,7‡	23,1
PGA 0 of 1	65,1‡	70,6‡	49,0

PASI = 'Psoriasis area and severity index'. De score loopt van 0 (geen psoriasis) tot 72 (ernstige psoriasis over het hele lichaam) en vormt de optelsom van de scores van roodheid, schilfering, verdikking en het percentage aangedaan lichaamsoppervlak. 'PASI-75' betekent een verbetering van ≥ 75% van de score ten opzichte van de uitgangswaarde.

PGA = Physician Global Assessment. De score loopt van 0 ('schoon') tot 5 (ernstig).

*De dosering was 45 mg/toediening bij lichaamsgewicht ≤ 100 kg en 90 mg/toediening bij > 100 kg.

†P = 0,012 voor het verschil tussen ustekinumab en etanercept.

‡P < 0,001 voor het verschil tussen ustekinumab en etanercept.

§P = 0,002 voor het verschil tussen ustekinumab (gecombineerde groep) en etanercept.

Ustekinumab versus adalimumab, etanercept en infliximab: indirecte vergelijking (tabel 3).

Gegevens voor de indirecte vergelijking komen uit 2 van de 4 meta-analysen van gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met onder andere adalimumab, etanercept en infliximab,⁶⁻⁹ en uit 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase-3-studies met ustekinumab.^{13,14} Beide studies met ustekinumab waren gepubliceerd na de inclusieperiode van de meta-analysen. In de meta-analysen was infliximab het effectiefst, gevolgd door adalimumab en daarna etanercept.

Uitkomstmaten. Voor de vergelijking is gebruik gemaakt van de primaire uitkomstmaat in de studies met ustekinumab, namelijk het percentage patiënten met PASI-75 op week 12.^{13,14} Deze uitkomstmaat was ook gebruikt in 2 van de 4 meta-analysen.^{6,7} Daarnaast is gekeken naar de ziektespecifieke kwaliteit van leven in de behandel- en de placebogroepen, ook op week 12.

Resultaten. Op basis van indirecte vergelijking is de kans op verbetering van de psoriasis bij ustekinumab groter dan die bij etanercept, vergelijkbaar met die bij adalimumab en, afhankelijk van de dosering, minder dan of vergelijkbaar met die bij infliximab. De ziektespecifieke kwaliteit van leven verbetert bij ustekinumab meer dan bij etanercept en even veel als bij adalimumab en infliximab.

Tabel 3. Kortetermijn-werkzaamheid/effectiviteit van behandeling bij patiënten met matig-ernstige plaque psoriasis in placebogecontroleerde studies, 12 weken na het begin van de behandeling

	<i>ustekinumab 45 mg in week 0 en 4^{13,14}</i>	<i>ustekinumab 90 mg in week 0 en 4^{13,14}</i>	<i>adalimumab 40 mg elke 2 weken^{6,7}</i>	<i>etanercept 50 mg 2x/week^{6,7}</i>	<i>infliximab 5 mg/kg elke 8 weken^{6,7}</i>
kans in % op PASI-75 na behandeling	67-67	66-76	70-71	48	79
placebo	3-4	3-4	6-7	4	3
verschil na pooling (95%-BI)*	63 (58-68) 64 (58-70)	63 (57-69) 72 (68-77)	59 (45-73) 64 (61-68)	44 (40-48)	76 (72-80) 77 (72-81)
PGA: % patiënten					
0 of 1	60-68	62-74			
4 of 5	2-4	3-6			
DLQI-score na behandeling	8,0-9,3	8,7-10,0			
placebo	0,5-0,6	0,5-0,6			
verschil	7,4-8,8	8,1-9,5	9,5	5,5-6,7	7,7-9,9

PASI = 'Psoriasis area and severity index'. Deze vormt de optelsom van de scores van roodheid, schilfering, verdikking en het percentage aangedaan lichaamsoppervlak. De score loopt van 0 (geen psoriasis) tot 72 (ernstige psoriasis over het hele lichaam). 'PASI-75' betekent een verbetering van ≥ 75% van de score ten opzichte van de

uitgangswaarde.

PGA = Physician Global Assessment. De score loopt van 0 ('schoon') tot 5 (ernstig).

DLQI = dermatology life quality index. Deze omvat 10 vragen naar de mate waarin psoriasis volgens de patiënt zijn/haar kwaliteit van leven beïnvloedt. De score loopt van 0 ('in het geheel niet') tot 30 ('heel veel').

*Verschillen tussen de kans- en de verschilpercentages zijn ontstaan doordat grotere studies zwaarder wogen in de pooling, en door afronding.

Klinische studies – lange termijn (tabel 4)

Gegevens over effectiviteit na meer dan 12 weken komen uit placebogecontroleerde studies. De vergelijking tussen ustekinumab en de andere middelen is dus indirect.

Voor ustekinumab gaat het om de 2 studies waarvan de resultaten na 12 weken hierboven staan beschreven.^{13 14} Voor adalimumab, etanercept en infliximab zijn de langetermijngegevens overgenomen uit de meta-analyse die daarover gegevens vermeldt.⁷

52 weken. In de ene studie naar ustekinumab werden patiënten die op week 28 een partiële respons hadden (PASI 50 tot 75), opnieuw gerandomiseerd, namelijk naar voortzetten van de behandeling of intensiveren van de dosering.¹⁴ In de groep die doorging met een injectie van 90 mg elke 12 weken, waren er minder visites met PASI-75 (1,6 versus 2,6 visites tussen week 40 en 52) en minder patiënten met PASI-75 op week 52 (33 versus 69%), dan in de groep die de behandeling intensiveerden naar een injectie van 90 mg elke 8 weken. De respons verbeterde niet in de groep die overging van elke 12 naar elke 8 weken een injectie van 45 mg.

76 weken. In de andere studie werden patiënten die op week 28 en 40 een PASI-75-respons hadden, in week 40 opnieuw gerandomiseerd naar voortzetten van de behandeling of overgaan op placebobehandeling.¹³ Na 76 weken was in de behandelgroep het mediane percentage verbetering in PASI-score stabiel. In de placebogroep was de mediane tijd tot verlies van de PASI-75-score 15 weken. Van de patiënten die op placebo met $\geq 50\%$ waren verslechterd en opnieuw met ustekinumab werden behandeld, bereikte 85% binnen 12 weken opnieuw een PASI-75-respons. Uit deze 2 studies blijkt dus dat een partiële respons is te verbeteren door de behandeling te intensiveren en dat responders die aan het vervolgonderzoek meededen, een respons hielden.

Tabel 4. Langetermijn-werkzaamheid/effectiviteit van behandeling bij patiënten met matig-ernstige plaque psoriasis in placebogecontroleerde studies; weergegeven zijn percentages patiënten met PASI-75*

	<i>ustekinumab</i> 45 mg op week 0, 4 en vervolgens elke 12 weken ^{13 14}	<i>ustekinumab</i> 90 mg op week 0, 4 en vervolgens elke 12 weken ^{13 14}	<i>adalimumab</i> 40 mg elke 2 weken ⁷	<i>etanercept</i> 50 mg 2x/wk, gedurende 24 weken ⁷	<i>infliximab</i> 5 mg/kg elke 8 weken ⁷
PASI-75, na					
12 weken (zie tabel 3)	67-67	66-76	70-71	48	79
24 weken			70	59	78-82
28 weken	70-71	79			
52 weken		89 (vs 63 op placebo)			55-61
76 weken		84 (vs 19 op placebo)			
96 weken				51	
% patiënten met PGA 0 of 1, na					
12 weken	59-68	61-73			
28 weken	59-61	66-70			

PASI = 'Psoriasis area and severity index'. Deze vormt de optelsom van de scores van roodheid, schilfering, verdikking en het percentage aangedaan lichaamsoppervlak. De score loopt van 0 (geen psoriasis) tot 72 (ernstige psoriasis over het hele lichaam). 'PASI-75' betekent een verbetering van $\geq 75\%$ van de score ten opzichte van de uitgangswaarde.

*De percentages per behandeling zijn niet goed in de tijd te volgen omdat ze betrekking hebben op steeds kleinere totaalaantallen patiënten. In week 40 werden patiënten die op week 28 en 40 een PASI-75-respons hadden, opnieuw gerandomiseerd naar voortzetten van de behandeling of overgaan op placebobehandeling.

Discussie

Ustekinumab gaf een grotere kans op respons dan etanercept bij een behandelduur van 12 weken in een gerandomiseerd, open onderzoek. De respons op etanercept is na 12 weken echter nog niet maximaal.⁷ Uit indirecte vergelijking bleek verder dat ustekinumab vergelijkbaar effectief is als adalimumab en infliximab. Echter, na een behandelduur van meer dan 3 maanden zijn de gegevens minder zeker. De langetermijngegevens van ustekinumab betreffen een selectie van de

onderzochte patiëntengroep, zodat een vergelijking tussen de middelen, die toch al suboptimaal want indirect is, niet meer mogelijk is.

Een beperking aan het gebruik van ustekinumab kan zijn dat het niet is geregistreerd voor gebruik bij een derde van de patiënten met psoriasis, namelijk degenen die ook arthritis psoriatica krijgen. De 3 vergeleken middelen zijn wel geregistreerd voor zowel de huid- als de gewrichtsaandoening.

Conclusie

Ustekinumab is op de korte termijn in een gerandomiseerd, open onderzoek effectiever dan etanercept en op basis van indirecte vergelijking even effectief als adalimumab en infliximab. Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een verschil in effectiviteit ten opzichte van adalimumab, etanercept en infliximab na een behandelduur van 3 maanden.

4.b. Bijwerkingen (tabel 5)

De meest voorkomende bijwerkingen (> 10%) in het klinisch onderzoek met ustekinumab bij psoriasis waren nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. De meeste werden beschouwd als niet ernstig en waren geen reden om de onderzoeksbehandeling te stoppen. Op basis van de 1B-teksten van ustekinumab en de vergeleken middelen zijn er geen relevante verschillen in bijwerkingen. De frequentste zijn reacties op de toedieningsplaats en infecties. De frequentie van ernstige infecties is niet consequent gemeld in de 1B-teksten. Hoewel immunosuppressiva mogelijk de kans op maligniteiten kunnen vergroten, was de frequentie van maligniteiten bij gebruik van de middelen is vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de normale populatie.

Het ontstaan van auto-antilichamen tegen de behandeling komt het minst voor bij ustekinumab (5%, te vergelijken met 7% bij etanercept, 28% bij infliximab; voor adalimumab is geen percentage bekend).

Conclusie

Er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen in bijwerkingen tussen ustekinumab en de vergeleken behandelingen.

Tabel 5. Frequent* gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek met ustekinumab en vergeleken behandelingen (bron: 1B-teksten)

<i>systeem/orgaanklasse</i>	<i>ustekinumab</i>	<i>adalimumab</i>	<i>etanercept</i>	<i>infliximab</i>
infecties en parasitaire aandoeningen	infectie van de bovenste luchtwegen (zv), nasofaryngitis (zv), ontsteking van onderhuids bindweefsel, virusinfectie van de bovenste luchtwegen	lage luchtweginfecties, virale infecties, candidiasis, bacteriële infecties, bovenste luchtweginfectie	infecties (zv)	virale infecties
bloed- en lymfestelselaandoeningen				flush
immuunsysteemaandoeningen			allergische reacties, auto-antilichaam vorming	op serumziekte lijkende reactie
lever en galaandoeningen		verhoogde leverenzymen		verhoogde transaminasen
psychische stoornissen	depressie			
zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, hoofdpijn	duizeligheid, hoofdpijn, neurologische gewaarwordingsstoornissen		hoofdpijn, vertigo, duizeligheid
ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	keelpijn, verstopte neus	hoest, nasofaryngeale pijn		lagere luchtweginfectie, hogere luchtweginfectie, sinusitis, dyspneu
maagdarmsstelselaandoeningen	diarree	diarree, buikpijn, stomatitis en mondulcera, misselijkheid		buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie
huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus	uitslag, pruritus	pruritus	urticaria, uitslag, pruritus, hyperhidrose, droge huid
skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	rugpijn, spierpijn	skeletspierpijn		
algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats	injectieplaatsreactie (zv), pyrexie, vermoeidheid	reacties op de injectieplaats (zv), koorts	aan infusie gerelateerde reactie, pijn op de borst, vermoeidheid, koorts

*Frequentie: 1-10%, tenzij (zv) = zeer vaak, namelijk > 10%.

4.c. Ervaring

Tabel 6. Ervaring met ustekinumab en vergeleken behandelingen				
	<i>ustekinumab</i>	<i>adalimumab</i>	<i>etanercept</i>	<i>infliximab</i>
aantal jaren op de markt	< 3	3 tot 10	3 tot 10	3 tot 10
[jaar van eerste registratie]	[feb. 2009]	[sept. 2003]	[feb. 2000]	[aug. 1999]
aantal patiëntjaren	2830			
conclusie	beperkt	voldoende	voldoende	voldoende

Discussie

De grotere ervaring met de vergeleken behandelingen is deels opgedaan bij andere indicaties (artritis psoriatica, reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa).

Conclusie

De ervaring met ustekinumab is beperkt, en minder dan die van de vergeleken behandelingen.

4.d. Toepasbaarheid (tabel 7)Contra-indicaties

Voor alle 4 vergeleken behandelingen vormen infecties een contra-indicatie. Hartfalen is een contra-indicatie voor adalimumab en infliximab.

Specifieke groepen

Leeftijd ≥ 65 jaar. Voor ustekinumab geldt dat er geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid zijn waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar. Dosisaanpassing is niet nodig, net als bij adalimumab en etanercept. Voor infliximab is dit niet onderzocht.

Lever- en nierinsufficiëntie. Voor etanercept is geen dosisaanpassing nodig. Voor de andere middelen kunnen bij gebrek aan onderzoek geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering.

Zwangerschap en lactatie. Alle 4 middelen worden afgeraden voor vrouwen die zwanger zijn of willen worden of die borstvoeding geven.

Interacties

De veiligheid en effectiviteit van ustekinumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of met fotherapie, zijn niet onderzocht. Er zijn geen opvallende verschillen tussen ustekinumab en de andere 3 middelen.

Conclusie

Ustekinumab is globaal even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

Tabel 7. Toepasbaarheid van ustekinumab en vergeleken behandelingen (bron: 1B-teksten)

	<i>ustekinumab</i>	<i>adalimumab</i>	<i>etanercept</i>	<i>infliximab</i>
contra-indicaties				
infecties	klinisch belangrijke, actieve infectie	actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties	sepsis of risico op sepsis; behandeling niet beginnen bij actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties	tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis, abscessen en opportunistische infecties
hartfalen		matig tot ernstig hartfalen		matig of ernstig hartfalen
specifieke groepen				
leeftijd \geq 65 jaar	er is geen aanpassing van de dosis nodig	aanpassing van de dosis is niet vereist	aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk	de farmacokinetiek van infliximab bij deze patiënten werd niet bestudeerd
lever- en nierinsufficiëntie	er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met lever- en nierinsufficiëntie. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering	is niet onderzocht in deze patiëntenpopulatie. Er kan geen aanbeveling voor dosering worden gegeven	aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk	er werden geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met lever- of nieraandoeningen
zwangeren	gebruik vermijden	toediening niet aanbevolen	gebruik niet aanbevolen	toediening niet aanbevolen
vruchtbare vrouwen	effectieve contraceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en tot 15 weken erna	betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik daarvan \geq 5 maanden na de laatste behandeling voortzetten	niet zwanger raken gedurende de behandeling	adequate contraceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en dit voortzetten tot \geq 6 maanden na de laatste behandeling
vrouwen die borstvoeding geven	ofwel de borstvoeding stopzetten tijdens de behandeling en tot 15 weken na de behandeling ofwel de behandeling stopzetten	gedurende \geq 5 maanden na de laatste behandeling geen borstvoeding geven	of de borstvoeding staken of tijdens de periode van borstvoeding het gebruik staken	borstvoeding onderbreken tot \geq 6 maanden na de behandeling
interacties				
levende vaccins	afgeraden	afgeraden	afgeraden	afgeraden
abatacept	[niet vermeld]	niet aanbevolen	niet aanbevolen	[niet vermeld]
anakinra	[niet vermeld]	niet aanbevolen	afgeraden	niet aanbevolen
non-interacties	geen aanwijzingen voor interactie met gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen, die patiënten met psoriasis vaak gebruiken: paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur, metformine, atorvastatine, levothyroxine	[niet vermeld]	geen interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van glucocorticoiden, salicylaten (behalve sulfasalazine), NSAID's, analgetica, methotrexaat, digoxine of warfarine	corticosteroiden lijken de farmacokinetiek van infliximab niet te beïnvloeden

4.e. Gebruiksgemak**Tabel 8. Gebruiksgemak van ustekinumab en vergeleken behandelingen**

	<i>ustekinumab</i>	<i>adalimumab</i>	<i>etanercept</i>	<i>infliximab</i>
toedieningswijze	subcutaan	subcutaan	subcutaan	intraveneuze infusie
toedieningsfrequentie (na eventuele aanvangsfase)	1x per 12 weken	1x per 2 weken	1 of 2x per week	1x per 8 weken

Conclusie

Het gebruiksgemak van ustekinumab is groter dan dat van de vergeleken behandelingen.

5. Door de fabrikant aangegeven waarde van ustekinumab**5.a. Claim van de fabrikant**

“Ustekinumab heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de TNF- α -blokkers, omdat

- De langetermijnwerkzaamheid beter is dan die van de meest werkzame TNF- α -remmers infliximab en adalimumab en het bovendien de enige biological is die in een direct vergelijkende studie een superieure werkzaamheid ten opzichte van de meeste gebruikte psoriasis-biological etanercept tweemaal per week 50 mg heeft aangetoond.
- Het bijwerkingenprofiel klinisch relevant verschilt omdat er geen demyelinisatie van het centraal zenuwstelsel en verergering van congestief hartfalen optreedt.
- Er klinisch relevante verschillen in toepasbaarheid zijn.
- Er een zeer substantieel en klinisch relevant verschil in toedieningsfrequentie is, waardoor de patiënt minder last zal hebben van injectieplaatsreacties.”

5.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

- De superieure werkzaamheid van ustekinumab ten opzichte van etanercept acht de CFH onvoldoende aangetoond, omdat het is gevonden in slechts 1 open studie met een vervolgduur van 12 weken. De werking van etanercept is echter na 12 weken nog niet maximaal. Bij de behandeling van plaque psoriasis gaat het bovendien om een chronische behandeling; er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen de verschillende middelen na een behandeling langer dan 3 maanden.
- Bijwerkingen: er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen; het ontstaan of verergeren van demyelinisatie en hartfalen is gemeld (zelden/soms) bij de middelen die langer dan ustekinumab op de markt zijn. Het is niet gezegd dat ustekinumab deze bijwerkingen niet zal blijken te hebben.
- Toepasbaarheid: er zijn geen aanwijzingen voor relevante verschillen in toepasbaarheid (items: contra-indicaties, specifieke patiëntengroepen, interacties).
- Toedieningsgemak: ustekinumab wordt minder vaak (1x per 12 weken) toegediend dan adalimumab en etanercept (beide: 1x per 2 weken). Daarnaast is de subcutane toediening gemakkelijker dan de intraveneuze toediening die nodig is voor infliximab.

6. CFH-advies

Bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen komt behandeling met ustekinumab alleen in aanmerking als behandeling met PUVA, methotrexaat of ciclosporine geen respons heeft gegeven, of wanneer deze middelen niet worden verdragen of absoluut gecontra-indiceerd zijn. Andere middelen die dan in aanmerking komen, zijn adalimumab, etanercept en infliximab. Er zijn onvoldoende gegevens over langetermijneffectiviteit om een voorkeur voor een van de middelen uit te spreken. De kans op bijwerkingen is vergelijkbaar. Ustekinumab is relatief gemakkelijk in het gebruik door de lage toedieningsfrequentie. Met de andere middelen is meer ervaring opgedaan.

7. Literatuur

- 1 Angus JE, Andriolo RB, Bigby M, et al. Biologics for chronic plaque psoriasis [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD006138. DOI: 10.1002/14651858.CD006138.pub2.
- 2 Bartlett BL, Tyring SK. Ustekinumab for chronic plaque psoriasis. *The Lancet* 2008;371(9625):1639-40.
- 3 Richtlijn 'Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis'. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO; 2005.
- 4 Bos WEM, Thio HB, Neumann HAM, et al. Nieuwe systemische behandelingen bij psoriasis: etanercept, infliximab, adalimumab, efalizumab en alefacept. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:1065-70.
- 5 www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf; februari 2009.
- 6 Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, et al. Behandlung der Plaque-Psoriasis mit Biologics : Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien. *Med Klin (Munich)* 2009;104:125-36.
- 7 Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:513-26.
- 8 Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:274-85.
- 9 Reich K, Sinclair R, Roberts G, et al. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1237-54.
- 10 Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. Londen: European Medicines Agency; 2004. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/245402en.pdf.
- 11 EPAR van ustekinumab (Stelara).
- 12 Clinical study report van ustekinumab (Stelara).
- 13 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al.; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371(9625):1665-74. Erratum in: *Lancet*. 2008;371(9627):1838.
- 14 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675-84.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 mei 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 10B van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenconsequentieraming van ustekinumab (Stelara®)

1. Inleiding

Ustekinumab is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA. Psoriasis is een frequent voorkomende erfelijke inflammatoire huidaandoening. In Nederland komt deze ziekte bij ongeveer 2% van de bevolking voor¹. Op dit moment zijn er in Nederland vier biologicals geregistreerd voor de behandeling van plaque psoriasis: etanercept, infliximab, adalimumab en efalizumab. De EMEA heeft echter recent aanbevolen de marktautorisatie voor efalizumab in te trekken in verband met ernstige bijwerkingen en onbewezen effectiviteit². Substitutie van efalizumab wordt daarom in deze KCR buiten beschouwing gelaten omdat ervan uitgegaan kan worden dat efalizumab niet meer gebruikt gaat worden. In de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) wordt geen voorkeur gegeven aan een biological boven een andere vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies tussen biologicals en het gebrek aan gegevens over de langetermijneffecten³. Van de patiënten met psoriasis die tussen 2005 en 2008 behandeld werden met biologicals werden ongeveer 78% behandeld met etanercept⁴. Infliximab en adalimumab zijn pas sinds kort geregistreerd voor psoriasis en er zijn nog weinig gegevens over het gebruik van deze middelen voor deze indicatie. In tegenstelling tot de TNF- α remmers etanercept, adalimumab en infliximab grijpt ustekinumab niet aan op TNF- α maar op interleukines 12 en 23.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Het totale aantal psoriasis patiënten in Nederland bedraagt circa 300.000 – 320.000. In de kostenconsequentieraming van de uitbreiding van de vergoeding van etanercept met de indicatie psoriasis is van de inschatting van een door de fabrikant geraadpleegd expertpanel uitgegaan⁵. Het aantal patiënten dat hiervoor onder behandeling is bij een dermatoloog bedraagt naar schatting 22.500 (15.000 – 30.000). Door de expert-groep werd geschat dat van deze patiënten circa 7% (5% – 10%) voldoet aan de nadere voorwaarden. In totaal gaat het dan om 1575 (750 – 3000) patiënten. De fabrikant gebruikt een range die hierbinnen valt.

Door de fabrikant wordt aangenomen op basis van een door hen uitgevoerd marktonderzoek onder 100 dermatologen dat ongeveer 5% van de psoriasispatiënten worden behandeld met biologicals. Uitgaande van het geschatte aantal patiënten van 22.500 dat onder behandeling is bij een dermatoloog komt dit neer op 1125 patiënten die behandeld worden met biologicals. Driessen et al. rapporteren het aantal aanvragen voor etanercept en efalizumab voor de indicatie plaque psoriasis bij de stichting LABAG over een periode van 3 jaar⁴. Tot begin 2008 werden alle aanvragen voor biologicals beoordeeld door deze stichting en in de periode van drie jaar werden 1254 aanvragen voor initiële behandeling en 812 aanvragen voor vervolgbehandeling goedgekeurd. Het PHARMO-instituut rapporteert 880 psoriasis patiënten die in 2008 behandeld werden met een biological⁶. In de periode van 2004 tot 2008 is het aantal psoriasis patiënten die behandeld werden met een biological toegenomen van 330 tot 880. Voor deze kostenconsequentieraming is een range genomen voor het aantal patiënten tussen de 880 en 1125 psoriasis patiënten per jaar die behandeld worden met een biological.

Off-label gebruik

Omdat vergoeding van biologicals zoals ustekinumab aan voorwaarden verbonden is die door de apotheker gecontroleerd dienen te worden zal off-label gebruik vermoedelijk beperkt blijven. Ustekinumab wordt op dit moment ook ontwikkeld voor behandeling van de ziekte van Crohn. Registratie voor deze indicatie wordt volgens de fabrikant binnen enkele jaren verwacht. Volgens de fabrikant wordt ustekinumab niet ontwikkeld voor rheumatoïde artritis. In deze KCR is geen rekening gehouden met mogelijk off-label gebruik.

Dosis

De dosis van 45 mg of 90 mg (afhankelijk van lichaamsgewicht) wordt subcutaan toegediend in week 0 en week 4, gevolgd door een dosis elke 12 weken. Dit betekent 5 toedieningen in het eerste jaar en gemiddeld 4,35 doseringen per jaar in de volgende jaren. Voor patiënten met een lichaamsgewicht hoger dan 100 kg wordt een dosis van 90 mg per injectie aanbevolen. De fabrikant schat op basis van een expertpanel dat 6% van de patiënten zwaarder zijn dan 100 kg en

een dosering van 90 mg ustekinumab nodig hebben. Volgens gegevens van het CBS zijn 8,2 % van de volwassenen zwaarder dan 98 kg. Voor deze KCR wordt ervan uitgegaan dat 8% van de patiënten met een dosis van 90mg per injectie behandeld zullen worden. Ustekinumab wordt afgeleverd in flacons voor injectie van 45mg.

Duur van het gebruik

Bij patiënten die geen respons hebben vertoond op een behandeling tot 28 weken (dus na drie doseringen) dient overwogen te worden de behandeling te stoppen. Uit klinische studies blijkt dat na 28 weken behandeling met 45mg ustekinumab 93% van de patiënten een respons van minimaal een respons van PASI50 bereikt⁷. Er is nog geen gepubliceerde ervaring met een behandeling langer dan 76 weken. Een maximale behandelingsduur voor ustekinumab wordt niet vermeld. Volgens de NVDV richtlijn dient behandeling met een biological gestaakt te worden indien onvoldoende respons (<PASI50) bereikt wordt³. Voor deze KCR wordt ervan uitgegaan dat 93% van de patiënten na 28 weken minimaal PASI50 bereikt. De overige 7% stoppen met de behandeling. De behandeling van psoriasis met etanercept dient te worden geëvalueerd na 12 weken. Wanneer een respons aanwezig is, wordt de behandeling voortgezet tot remissie is bereikt met een maximale behandelingsduur van 24 weken. Omdat voor ustekinumab geen maximale behandelingsduur vastgesteld is kan de behandeling met ustekinumab in theorie dus langer duren dan die met etanercept. Hoe hiermee in de praktijk zal worden omgegaan is moeilijk te voorspellen.

Kosten

De apotheekinkoopprijs per flacon van 45 mg ustekinumab in 0,5 ml bedraagt € 3.263,33 Inclusief BTW, clawback en receptregelvergoeding komt dit neer op € 3.460 per dosering. Voor patiënten die zwaarder wegen dan 100 kg bedragen de kosten € 6920 per dosering. Uitgaande van 8% patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 100kg komt dit neer op gemiddeld € 3737 per patiënt per dosering.

De 7% van de patiënten bij wie behandeling met ustekinumab na 28 weken niet effectief blijkt zullen alleen de eerste 3 doseringen krijgen en daarna stoppen met de behandeling. De kosten hiervan bedragen gemiddeld € 11200 per patiënt.

Voor de 93% van de patiënten bij wie behandeling met ustekinumab wel effectief blijkt wordt uitgegaan van het doseringsschema zoals weergegeven in Tabel 1. Uitgaande van vijf toedieningen van 45 mg in het eerste jaar bedragen de jaarlijkse kosten per patiënt € 18.700. Voor de volgende jaren zullen de kosten (uitgaande van gemiddeld 4,35 voorschriften per jaar) per patiënt gemiddeld €16200 per jaar bedragen.

Zie Tabel 1 voor een overzicht van de doseringen en kosten.

Tabel 1: dosering en kosten van ustekinumab

	Aantal injecties per jaar	Kosten		
		<100 kg	>100kg	gewogen gemiddelde
Patiëntengroep per lichaamsgewicht		<100 kg	>100kg	gewogen gemiddelde
percentage patiënten in groep		92%	8%	
Kosten per injectie		€ 3.460	€ 6.919	€ 3.737
Jaar 1	5	€ 17.300	€ 34.600	€ 18.700
volgende jaren (gemiddeld)	4,35	€ 15.000	€ 30.100	€ 16.200

Substitutie

Van de nu voor behandeling van plaque psoriasis geregistreerde biologicals wordt etanercept verreweg het meeste gebruikt⁴. Omdat adalimumab pas sinds 2008 geregistreerd is voor plaque psoriasis zijn er nog geen gegevens over het marktaandeel van adalimumab voor deze indicatie. Ook infliximab wordt nog erg weinig gebruikt voor extramurale behandeling van psoriasis. In deze KCR wordt daarom ervan uitgegaan dat ustekinumab voornamelijk etanercept gaat vervangen.

De aanbevolen dosering van etanercept is 25 mg, twee maal per week. Indien een snellere respons gewenst is kan voor maximaal 12 weken twee maal per week 50 mg gebruikt worden, gevolgd door een dosis van 25 mg twee maal per week. In de praktijk worden de meeste patiënten in eerste instantie behandeld met de hogere dosering. Voor deze KCR wordt ervan uitgegaan dat 75 % - 100% van de patiënten met de hogere aanvangsdosis behandeld wordt. De maximale behandelduur met etanercept is 24 weken. Bij patiënten waarbij behandeling met etanercept effectief is wordt de behandeling echter meestal snel weer hervat. Patiënten waarbij behandeling met etanercept niet effectief is zullen vermoedelijk overstappen op behandeling met een andere biological. Uit klinische studies blijkt dat 75% van de patiënten die een aanvangsdosis van 2x 50mg per week krijgen, en 60% die 2x25mg per week krijgen een respons van minimaal PASI50 bereikt^{8,9}. Als alle patiënten waarbij minimaal PASI 50 reductie bereikt is de behandeling hervat, bedragen de gemiddelde kosten per patiënt €15.300 - 16.425 per jaar (Zie Tabel 2).

Tabel 2 Kosten behandeling met etanercept

Kosten van behandeling met etanercept		
	2x 50mg per week	2x 25mg per week
aanvangsdosis eerste 12 weken kosten per injectie inclusief BTW, receptregelvergoeding, clawback	€ 288	€ 144
kosten per week	€ 576	€ 288
kosten eerste 12 weken	€ 6.916	€ 3.458
kosten week 13-24	€ 3.458	€ 3.458
totale kosten eerste 24 weken	€ 10.374	€ 6.916
percentage patiënten waarbij minimaal PASI50 respons bereikt is	75%	60%
kosten vervolgbehandeling (28 weken) (gemiddeld over alle patiënten)	€ 6.052	€ 4.841
totale kosten per patiënt	€ 16.425	€ 11.758
gewogen gemiddelde als 75% van de patiënten behandeld worden met een hogere begindosering	€ 15258	
als 100% van de patiënten behandeld worden met een hogere begindosering	€ 16.425	

Marktpenetratie

Ustekinumab zal net als etanercept ingezet worden bij patiënten die geen respons hebben gegeven op, of een contra-indicatie hebben voor of intolerant zijn voor andere systemische therapieën inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA. Daarnaast zullen aan de vergoeding van ustekinumab waarschijnlijk nadere voorwaarden worden gesteld, analoog aan die van etanercept. Met de registratie en eventuele vergoeding van ustekinumab is het aantal behandelopties uitgebreid. Gezien de lagere toedieningsfrequentie van ustekinumab ten opzichte van etanercept en adalimumab wordt in deze KCR een kostenschatting gemaakt met een marktpenetratie van maximaal 50% na drie jaar.

Aangenomen wordt dat in het eerste jaar na de eventuele opname van ustekinumab 10% van de patiënten behandeld wordt met ustekinumab en na twee jaar 25%.

3. Kostenconsequentieraming

Wanneer bovenstaande uitgangspunten worden doorgerekend bedragen de kosten van het gebruik van ustekinumab, 1 jaar na eventuele opname, circa € 1,6 tot € 2 miljoen. Drie jaar na eventuele opname zullen de kosten circa € 7,0 tot € 8,9 miljoen bedragen (zie Tabel 3).

Tabel 3: Overzicht kosten van behandeling met ustekinumab

			Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Percentage patiënten dat behandeld wordt met Ustekinumab			10%	25%	50%
Aantal patiënten bij wie behandeling met ustekinumab gestart wordt	min		88	220	440
	max		113	281	563
10% stopt na 28 weken vanwege lage effectiviteit	aantal patiënten	min	6	15	31
		max	8	20	39
	kosten per jaar totaal	min	€ 70.000	€ 170.000	€ 350.000
		max	€ 90.000	€ 220.000	€ 440.000
93% zet de behandeling na 28 weken voort	aantal patiënten	min	82	205	409
		max	105	262	523
	kosten per jaar totaal	min	€ 1.530.000	€ 3.320.000	€ 6.650.000
		max	€ 1.950.000	€ 4.250.000	€ 8.500.000
Totale kosten van behandeling met ustekinumab per jaar	min		€ 1.600.000	€ 3.500.000	€ 6.990.000
	max		€ 2.040.000	€ 4.470.000	€ 8.940.000

Deze kosten worden gecompenseerd door substitutie van etanercept. De totale kosten van behandeling met etanercept zijn afhankelijk van het percentage patiënten dat aanvankelijk met een hogere dosering behandeld wordt. Omdat de uiteindelijke kosten gevoelig zijn voor de aannames die hierover gemaakt worden, worden de totale kosten voor twee verschillende aannames gepresenteerd: 75% of 100% van de patiënten gebruikt aanvankelijk een hogere dosering van etanercept. Zie Tabel 4 voor een overzicht van de verwachte kosten en besparingen. Afhankelijk van het aangenomen percentage leidt opname van ustekinumab in het GVS tot meerkosten of besparingen. Concluderend wordt daarom aangenomen dat opname van ustekinumab in het GVS niet tot meerkosten leidt.

Hierbij is aangenomen dat er jaarlijks circa 880-1125 psoriasispatiënten in aanmerking komen voor behandeling met biologicals, en daarvan uiteindelijk 50% behandeld zullen worden met ustekinumab. In deze KCR is aangenomen dat na drie jaar evenveel psoriasispatiënten met ustekinumab behandeld zullen worden als met de TNF- α remmers. Het is echter moeilijk te voorspellen welk marktaandeel ustekinumab uiteindelijk zal bereiken. Over het gebruik van adalimumab en infliximab voor psoriasis zijn nog erg weinig gegevens beschikbaar, en het is onduidelijk welke van de voor plaque psoriasis geregistreerde biologicals in de praktijk de voorkeur zal krijgen.

Tabel 4 Kostenconsequentieraming van opname van ustekinumab in het GVS.

	markt- penetratie	aantal patiënten	kosten van behandeling met ustekinumab	besparingen door vervanging van etanercept x € 1000	verschil
			uitgaande van 75% patiënten met een hogere begindosering van etanercept.		
Jaar 1	10%	88 - 113	1.600 - 2.040	1.340 - 1.720	260 - 330
Jaar 2	25%	220 - 281	3.500 - 4.470	3.360 - 4.290	140 - 180
Jaar 3	50%	440 - 563	6.990 - 8.940	6.710 - 8.580	280 - 360
			uitgaande van 100% patiënten met een hogere begindosering van etanercept.		
Jaar 1	10%	88 - 113	1.600 - 2.040	1.450 - 1.850	200 - 260
Jaar 2	25%	220 - 281	3.500 - 4.470	3.610 - 4.620	-50 - -60
Jaar 3	50%	440 - 563	6.990 - 8.940	7.230 - 9.230	-100 - -130

4. Conclusies

Opname van ustekinumab in het GVS zal niet leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Onzekere factoren in deze kostenconsequentie betreffen de kosten van behandeling met etanercept, de duur van behandeling met ustekinumab en de marktpenetratie van ustekinumab.

5. Referenties

¹ van de Kerkhof PC, Franssen ME. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. Am J Clin Dermatol. 2001;2(3):159-65.

² European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Raptiva (efalizumab), London, 19 February 2009 Doc. Ref. EMEA/CHMP/20857/2009
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf>

³ NVDV richtlijn "Het toepassen van biologicals in de behandeling van patiënten met plaque psoriasis"

⁴ Driessen RJ, de Jong EM, de Rie MA, Salemink GW, van de Kerkhof PC. Analysis of 3-year national reimbursement application data on etanercept and efalizumab for psoriasis. Br J Dermatol. 2008 Sep;159(3):760-1. Epub 2008 Jul 8.

⁵ Kostenconsequentieraming etanercept (Enbrel®) 23-12-2004. http://www.cvz.nl/resources/cfh0432%20etanercept-Enbrel%20KCR_tcm28-19441.pdf

⁶ PHARMO report "Psoriasis and use of biopharmaceuticals"

⁷ Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008 May 17;371(9625):1675-84.

⁸ Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2003 Nov 20;349(21):2014-22.

⁹ Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol. 2003 Dec;139(12):1627-32; discussion 1632.