



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026020910

Datum 14 oktober 2026
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel guselkumab voor plaque psoriasis bij kinderen

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A. van der Waal
vrAGEN@zinl.nl

Onze referentie
2026020910

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van guselkumab (Tremfya®) voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van guselkumab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om guselkumab voor deze indicatie op te nemen in het basispakket.

Achtergrond aandoening

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidaandoening die wordt gekenmerkt door rode, schilferende huidafwijkingen. Plaque psoriasis is de meest voorkomende vorm van psoriasis en wordt gekenmerkt door scherp begrensde, verdikte huidafwijkingen (plaques), die gepaard kunnen gaan met jeuk en pijn. De schatting is dat ruim 30.000 kinderen en adolescenten psoriasis hebben. Bij matige tot ernstige psoriasis is lokale behandeling, zoals een crème of zalf, vaak niet voldoende. Wanneer de ziekte ondanks optimale lokale therapie en, bij voorkeur, methotrexaat of fumaarzuur onvoldoende onder controle is, kan behandeling met een biological worden overwogen bij zowel volwassenen als kinderen. Voor kinderen en adolescenten zijn reeds 5 biologicals beschikbaar. Etanercept, adalimumab, secukinumab, ixekizumab, en ustekinumab. Deze middelen hebben drie verschillende werkingsmechanismen. Guselkumab is een nieuwe biological voor deze indicatie met weer een ander werkingsmechanisme.

Geregistreerde indicatie

Guselkumab (Tremfya®) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Guselkumab is beschikbaar als subcutane spuit met 100 mg in 1 ml. Als het voor kinderen wordt vergoed, zal ook een subcutane spuit van 45 mg in 0,45 ml beschikbaar komen voor kinderen met een lichaamsgewicht onder de 40 kg.

Naast de hier beoordeelde indicatie is guselkumab ook geregistreerd en vergoed voor plaque psoriasis, artritis psoriatica, colitis ulcerosa¹ en de ziekte van Crohn²; allen voor volwassenen. Deze indicaties worden hier buiten beschouwing gelaten.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Claim registratiehouder

Guselkumab (Tremfya®) heeft bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie een gelijke waarde ten opzichte van ixekizumab.

Datum

14 oktober 2026

Onze referentie

2026010910

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om guselkumab (Tremfya®) voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten die in aanmerking komen voor systemische therapie op te nemen in het basispakket, mits introductie niet leidt tot meerkosten. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat guselkumab bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met etanercept, adalimumab, secukinumab, ixekizumab en ustekinumab. Gezien de gelijke waarde is het uitgangspunt voor opname in het pakket een gelijke prijs.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

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 pakketcriteria³: effectiviteit⁴, kosteneffectiviteit⁵, noodzakelijkheid⁶ en uitvoerbaarheid⁷. Indien er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria geplaatst. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/07/07/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-guselkumab-tremfya-voor-colitis-ulcerosa>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/08/20/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-guselkumab-bij-crohn>

³ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁵ [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁶ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁷ 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).

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

In de gerandomiseerde studie (RCT) PROTOSTAR is guselkumab vergeleken met placebo of open-label etanercept bij kinderen en adolescenten met matige tot ernstige plaque psoriasis. De studie is gestoeld op de vergelijking van guselkumab met placebo, waarbij etanercept als referentiearm is toegevoegd. Het Zorginstituut acht de resultaten van beide armen bruikbaar en acceptabel voor deze beoordeling. Er zijn geen relevante verschillen tussen beide geneesmiddelen wat betreft het effect op de ernst van de ziekte en de kwaliteit van leven. Er zijn ook geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten.

Het Zorginstituut concludeert dat guselkumab bij genoemde indicatie een gelijke waarde heeft ten opzichte van etanercept en daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hoewel het Zorginstituut geen eerdere beoordeling heeft gedaan voor een biological in deze setting, geeft de richtlijn expliciet aan dat er vanwege vergelijkbare effectiviteit en veiligheid geen voorkeur is voor één specifieke biological. Op basis hiervan concludeert het Zorginstituut dat guselkumab ook een gelijke waarde heeft ten opzichte van de andere biologicals; adalimumab, ustekinumab, secukinumab en ixekizumab.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de gelijke waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

Budgetimpactanalyse

Omdat er al 5 geneesmiddelen beschikbaar zijn en worden vergoed voor de genoemde indicatie, heeft het Zorginstituut vanuit pragmatische overwegingen geen uitgebreide budgetimpactanalyse voor guselkumab opgesteld. Het aantal personen onder de 18 jaar dat met etanercept, adalimumab, ustekinumab, ixekizumab of secukinumab behandeld wordt, ligt al enkele jaren stabiel op ongeveer 450 à 500 patiënten per jaar. Van etanercept, adalimumab en ustekinumab bestaan biosimilars. De overgrote meerderheid van de patiënten wordt met deze biosimilars behandeld. De ruimte voor nieuwe biologicals, zoals guselkumab, zal daarom beperkt zijn.

De totale kosten per patiënt per jaar voor behandeling met guselkumab zijn geraamd op €14.775 in het startjaar en €13.767 in de daaropvolgende onderhoudsjaren op basis van de lijstprijs. Het Zorginstituut gaat hierbij uit van de 100 mg formulering voor personen vanaf 40 kg. Aangezien de huidige behandelvoorkeur uitgaat naar een biosimilar, verwacht de beroepsgroep dat slechts weinig kinderen onder de 40 kg met guselkumab zullen worden behandeld. Voor deze groep is de lagere dosering van 45 mg nodig.

De jaarlijkse behandelkosten van de biosimilars, en ook de biological secukinumab, liggen gemiddeld lager dan die van guselkumab wanneer wordt gerekend met de lijstprijzen. De jaarlijkse behandelkosten van ixekizumab liggen wel in dezelfde orde van grootte als die van guselkumab. Het Zorginstituut verwacht dat er door het veld prijsafspraken zijn gemaakt, waardoor de daadwerkelijk betaalde prijzen lager liggen dan de lijstprijzen. Wanneer ook voor

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum

14 oktober 2026

Onze referentie

2026010910

guselkumab vergelijkbare prijsafspraken worden gemaakt, verwacht het Zorginstituut dat de budgetimpact neutraal zal zijn.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M. J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
14 oktober 2026

Onze referentie
2026010910



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport guselkumab (Tremfya®) als behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief

| 2 oktober 2026

Colofon

Zaaknummer	2026004990
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	10
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	11
1.2.5	Voorgestelde plaats en vergelijkende behandeling	12
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	13
2.1	Vraagstelling	13
2.1.1	PICO	13
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	13
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	13
2.2	Zoekstrategie	15
2.3	Selectiecriteria	15
3	Resultaten	16
3.1	Resultaten literatuursearch	16
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	16
3.3	Gunstige effecten interventie	17
3.3.1	Overige overwegingen	18
3.4	Ongunstige effecten	21
3.5	Ervaring	22
3.6	Toepasbaarheid	22
3.7	Gebruiksgemak	23
4	Eindbeoordeling	24
4.1	Bespreking relevante aspecten	24
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	24
4.1.2	Werkingsmechanisme	24
4.1.3	Passend onderzoek argumenten	24
4.1.4	Effectiviteitsargumenten	25
4.1.5	Medische argumenten	25
4.1.6	Afweging relevante aspecten	26
4.2	Eindconclusie	26
5	Farmacotherapeutisch Kompas	27
5.1	Oud advies	27
5.2	Nieuw advies	27
	Bijlage 1: Zoekstrategie	28
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	29

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	30
Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	31
Bijlage 5: Baseline tabel	32
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	34
Literatuur	35

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BSA	Lichaamsoppervlak (<i>Body Surface Area</i>)
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DMARD	<i>Disease-modifying antirheumatic drug</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FU	Follow-up
HR	Hazard ratio
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukine
mAb	Monoklonaal antilichaam
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PK	Farmacokinetiek (<i>pharmacokinetic</i>)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (<i>randomised controlled trial</i>)
RR	Relatief risico (<i>risk ratio</i>)
SAE	Ernstig ongunstig effect (<i>Serious Adverse Event</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
TNF	Tumor necrose factor

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van guselkumab (Tremfya®) bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie. Guselkumab is daarbij vergeleken met etanercept op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidaandoening die wordt gekenmerkt door rode, schilferende huidafwijkingen. Plaque psoriasis is de meest voorkomende vorm van psoriasis en wordt gekenmerkt door scherp begrensde, verdikte huidafwijkingen (plaques), die gepaard kunnen gaan met jeuk en pijn. Bij matige tot ernstige psoriasis is lokale behandeling, zoals een crème of zalf, vaak niet voldoende. Wanneer de ziekte ondanks optimale topicale therapie en, bij voorkeur, methotrexaat of fumaarzuur onvoldoende onder controle is, kan behandeling met een biological worden overwogen.

Momenteel zijn er voor kinderen en adolescenten vijf biologicals beschikbaar: etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab en ixekizumab. Deze biologicals grijpen aan op TNF- α (etanercept en adalimumab), IL-17A (secukinumab en ixekizumab), of IL-12/23 (ustekinumab). Guselkumab is de zesde biological en grijpt aan op IL-23. De behandelrichtlijn geeft aan dat er vanwege vergelijkbare effectiviteit en veiligheid geen voorkeur is voor één specifieke biological. De relevante vergelijkende behandelingen zijn dus alle vijf de biologicals. Gezien hun vergelijkbare effectiviteit en veiligheid is guselkumab in deze beoordeling primair vergeleken met de biological waarvoor het meest robuuste vergelijkende bewijs beschikbaar is. De conclusie ten opzichte van deze behandeling is vervolgens doorgetrokken naar de andere biologicals.

Guselkumab is onderzocht in een fase III, multicenter, gerandomiseerde studie (PROTOSTAR) bij kinderen met matige tot ernstige plaque psoriasis. Patiënten werden gerandomiseerd naar guselkumab, placebo, of open-label etanercept. De hoofdvergelijking vond plaats tussen guselkumab en placebo; etanercept diende als referentiearm. Hoewel er geen statistische vergelijkingen tussen guselkumab en etanercept werden gerapporteerd, acht het Zorginstituut een beschrijvende vergelijking van de resultaten uit beide armen binnen dezelfde studie bruikbaar voor de beoordeling.

De vergelijking tussen guselkumab en etanercept suggereert dat er geen relevante verschillen bestaan tussen beide geneesmiddelen wat betreft het effect op de ernst van de ziekte en kwaliteit van leven. De ernst van de ziekte kan worden uitgedrukt in de *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) en *Investigator's Global Assessment* (IGA). Een verbetering van >90% (of >75% bij ernstige ziekte) op de PASI en een score van 0 of 1 op de IGA wordt als klinisch relevant gezien. De percentages patiënten die respectievelijk PASI75, PASI90, en IGA0/1 bereikten, waren in de guselkumab- en etanercept-arm onderling vergelijkbaar en tevens duidelijk hoger dan in de placebo-arm; de resultaten suggereren dat beide behandelingen leiden tot een vergelijkbare, klinisch relevante verbetering van de ernst van de ziekte ten opzichte van placebo. Kwaliteit van leven werd gemeten met de *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) vragenlijst. Guselkumab en etanercept hadden een vergelijkbaar positief effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van baseline, dat duidelijk gunstiger was dan in de placebo-arm. Ook wat betreft ongunstige effecten zijn er geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten; het aantal van deze gebeurtenissen was in beide behandelarmen zeer laag.

Wel zijn er enkele relevante verschillen in toepasbaarheid en gebruiksgemak. Guselkumab lijkt breder toepasbaar dan etanercept vanwege enkele verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen/voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Daarnaast wordt guselkumab na de opstartfase eenmaal per 8 weken toegediend, tegenover een wekelijkse toediening van etanercept. In de behandelrichtlijn wordt aanbevolen om de behandelkeuze te

maken volgens de principes van 'Samen Beslissen', in overleg met de patiënt en ouder(s)/verzorger(s), waarbij rekening wordt gehouden met individuele patiëntkenmerken en -voorkeuren. Vanwege de lagere doseringsfrequentie, gunstige toepasbaarheid, en de voor deze groep unieke IL-23 remming lijkt guselkumab, gesteund door de beroepsgroep, een wenselijke toevoeging aan het behandelarsenaal.

Guselkumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van kinderen en adolescenten met ernstige tot matige plaque psoriasis. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van etanercept. Gezien de vergelijkbare effectiviteit en veiligheid van etanercept met de reeds beschikbare biologicals, concludeert het Zorginstituut dat guselkumab ook een gelijke waarde heeft ten opzichte van de andere biologicals, adalimumab, ustekinumab, secukinumab en ixekizumab.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van guselkumab bij de behandeling van kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis, die in aanmerking komen voor systemische therapie, t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

guselkumab (Tremfya®)

Type toedieningsvorm: Systemisch, per injectie.^[1]

Geregistreerde indicatie: Guselkumab is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie.^[1]

Claim van de registratiehouder: Guselkumab heeft bij de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie een gelijke waarde ten opzichte van ixekizumab.

Doseringsadvies:

- Kinderen ≥ 6 jaar en ≥ 40 kg lichaamsgewicht: De aanbevolen dosis is 100 mg via subcutane injectie in week 0 en week 4, gevolgd door een onderhoudsdosis eenmaal per 8 weken (q8w).^[1]
- Kinderen ≥ 6 jaar en < 40 kg lichaamsgewicht: Voor kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg is een 45 mg/0,45 ml voorgevulde pen beschikbaar, echter is deze in Nederland (nog) niet verkrijgbaar; de registratiehouder heeft aangegeven dat deze wel beschikbaar komt als guselkumab voor de hier beoordeelde indicatie wordt vergoed. De aanbevolen dosis wordt tot een maximale dosis van 45 mg in de tabel hieronder weergegeven, en wordt toegediend via subcutane injectie in week 0 en week 4, gevolgd door een onderhoudsdosis eenmaal per 8 weken (q8w).^[1]

Lichaamsgewicht (op moment van toedienen)	Onderhoudsdosis
12 – 15 kilogram	20 milligram
16 – 19 kilogram	25 milligram
20 – 23 kilogram	30 milligram
24 – 26 kilogram	35 milligram
27 – 30 kilogram	40 milligram
31 – 39 kilogram	45 milligram

Bij pediatrische patiënten bij wie er na 24 weken behandeling geen respons is vastgesteld, dient te worden overwogen om de behandeling te stoppen.^[1]

Samenstelling:

- Elke voorgevulde spuit bevat 100 mg guselkumab in 1 ml oplossing.^[1]
- Elke voorgevulde pen bevat 45 mg guselkumab in 0,45 ml. 1 ml oplossing bevat 100 mg guselkumab. Met elke voorgevulde pen kan 0,1 ml tot 0,45 ml (overeenkomend met 10 mg tot 45 mg guselkumab) worden toegediend in stapjes van 0,05 ml.^[1]

Werkingsmechanisme: Guselkumab is een humaan IgG1 λ monoklonaal antilichaam (mAb) dat zich met hoge specificiteit en affiniteit selectief bindt aan het eiwit interleukine-23 (IL-23). IL-23 is een cytokine die betrokken is bij ontstekings- en immuunreacties. Door de binding van IL-23 aan zijn receptor te blokkeren, remt guselkumab de IL-23-afhankelijke cel signalering.^[1]

Bij patiënten met plaque psoriasis zijn IL-23-spiegels in de huid verhoogd. In *in-vitro* modellen werd aangetoond dat guselkumab de bioactiviteit van IL-23 remt, waardoor IL-23-gemedieerde signalering, activering en cytokinecascades worden verstoord. Guselkumab vertoont ook klinische effecten bij plaque psoriasis, artritis psoriatica, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn.^[1]

Bijzonderheden:

Naast de hier beoordeelde indicatie is guselkumab ook geregistreerd en vergoed voor de volgende indicaties:^[1]

1. Voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. (2017)
2. Voor de behandeling van actieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn geweest voor een eerdere behandeling met een *disease-modifying antirheumatic drug* (DMARD) (als monotherapie of in combinatie met methotrexaat). (2020)
3. Voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologische behandeling of deze behandelingen niet meer verdragen. (2025)
4. Voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologische behandeling of deze behandelingen niet meer verdragen. (2025)

Indicaties 1 en 2 zijn destijds automatisch ingestroomd in het basispakket. Op 29 april 2025 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport guselkumab voor de derde indicatie (matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassenen), evenals toekomstige indicatie uitbreidingen, in de 'sluis' geplaatst.^[2] De derde en vierde indicaties van guselkumab zijn derhalve beoordeeld door het Zorginstituut.^[3, 4]

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Psoriasis is een chronische ontstekingsziekte van de huid, waarbij plaque psoriasis de meest voorkomende vorm is en bij kinderen ongeveer 74-75% en bij volwassenen ongeveer 85-90% van de gevallen vertegenwoordigt.^[5] Deze vorm wordt gekenmerkt door rode, scherp begrensde en schilferende plaques, die in grootte kunnen variëren en soms samenvloeien tot grotere huidafwijkingen. Vooral tijdens het ontstaan van nieuwe plaques ervaren patiënten jeuk. De afwijkingen komen voornamelijk voor op de ellebogen, knieën en behaarde hoofdhuid, maar kunnen ook op andere delen van het lichaam voorkomen. Daarnaast vertoont een aanzienlijk deel van de patiënten nagelafwijkingen, terwijl ongeveer 20-30% van de patiënten artritis psoriatica ontwikkelt, een ontstekingsaandoening van de gewrichten.^[6, 7, 5]

Hoewel de exacte oorzaak van psoriasis nog niet volledig bekend is, is de afgelopen jaren meer inzicht verkregen in de onderliggende ziekteprocessen. Zowel genetische aanleg als omgevingsfactoren, zoals infecties, stress en lichamelijk trauma, spelen een belangrijke rol bij het ontstaan en het beloop van de aandoening. Daarnaast is psoriasis geassocieerd met een ontregelde immuunrespons, gekenmerkt door activatie van T-cellen, dendritische cellen en een verhoogde productie van pro-inflammatoire cytokinen, wat leidt tot chronische ontsteking en een versnelde aanmaak van huidcellen.^[6, 7]

Psoriasis begint bij een derde van de patiënten al op de kinderleeftijd. Bij jonge kinderen manifesteert psoriasis zich regelmatig in de luieregio en kan daardoor aanvankelijk worden

aangezien voor luierdermatitis. Op latere leeftijd zijn vooral de hoofdhuid, romp en extremiteiten aangedaan. De psoriasisplekken bij kinderen zijn vaak dunner en vlakker dan bij volwassenen en komen relatief vaker voor in het gezicht.^[8, 6, 7, 5]

1.2.2 Symptomen en ernst

De ernst van plaque psoriasis bij kinderen varieert sterk. Een algemeen geaccepteerde definitie van milde, matige en ernstige plaque psoriasis ontbreekt. In de klinische praktijk wordt de ernst meestal beoordeeld aan de hand van de uitgebreidheid van de huidafwijkingen, de ernst van erytheem, infiltratie en schilfering, de mate van jeuk en de impact op de kwaliteit van leven. Hiervoor worden onder meer de *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), de *Body Surface Area* (BSA) en de *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) gebruikt.^[5] De CHMP-richtlijn voor klinisch onderzoek naar geneesmiddelen voor de behandeling van psoriasis definieert matig-ernstige psoriasis, welke aanleiding kan zijn voor systemische behandeling, als volgt:

- De patiënt heeft gefaald op topicale behandeling
- >10% van lichaamsoppervlakte is aangedaan (BSA)
- PASI 10 tot 20
- *Physician Global Assessment* (PGA) score 'matig tot ernstig'
- eventueel dikke laesies in moeilijk behandelbare gebieden (b.v. palmo plantair) met <10% BSA^[7]

Bij kinderen is de ziektelast vaak groter dan op basis van alleen de zichtbare huidafwijkingen kan worden ingeschat. Een van de meest belastende symptomen is ernstige jeuk, die kan leiden tot slaapstoornissen, concentratieproblemen, verminderde schoolprestaties en beperkingen in de sociale ontwikkeling. Daarnaast kan psoriasis een negatieve invloed hebben op het zelfbeeld van het kind en leiden tot problemen in sociale relaties, gezinsfunctioneren en deelname aan schoolse activiteiten. Onderzoek laat zien dat psoriasis een aanzienlijke negatieve invloed heeft op de kwaliteit van leven van kinderen en hun gezinnen. Daarom wordt tegenwoordig benadrukt dat niet alleen de omvang van de huidafwijkingen, maar ook de functionele en psychosociale gevolgen van de ziekte moeten worden meegenomen in de beoordeling van de ernst van de aandoening. Vroege herkenning en adequate behandeling zijn van belang om zowel lichamelijke als psychosociale gevolgen op de lange termijn te beperken en de cumulatieve impact van de ziekte gedurende het leven te verminderen.^[5, 7, 9]

Daarnaast gaat psoriasis bij kinderen, net als bij volwassenen, regelmatig gepaard met comorbiditeiten. Bij kinderen met psoriasis worden vaker obesitas, diabetes mellitus, hypertensie, inflammatoire darmziekten, uveïtis, depressieve klachten en artritis psoriatica gezien dan bij leeftijdsgenoten zonder psoriasis. Op basis van de huidige kennis lijkt psoriasis niet te ontstaan door de comorbiditeiten, maar is het waarschijnlijker dat psoriasis en de geassocieerde comorbiditeiten deels dezelfde onderliggende mechanismen delen. Ook deze comorbiditeiten kunnen bijdragen aan de totale ziektelast en onderstrepen het belang van een brede beoordeling en adequate behandeling van kinderen met psoriasis.^[5, 7, 9]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Exacte recente Nederlandse incidentie- en prevalentiecijfers voor psoriasis bij kinderen ontbreken. In de richtlijn 'Psoriasis' van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) wordt benoemd dat de prevalentie van psoriasis circa 2 tot 3% is in de westerse bevolking. In Nederland hebben ongeveer 420.000-500.000 mensen psoriasis.^[10] Het Radboud UMC schat dat in totaal meer dan 30.000 kinderen psoriasis hebben.^[8]

Op basis van internationale studies wordt de prevalentie bij kinderen in Europa doorgaans geschat op 0,5-1%.^[5] De incidentie neemt lineair toe met de leeftijd^[5] en varieert van ongeveer 14 (0-3 jaar) tot 53 (14-18 jaar) nieuwe gevallen per 100.000 persoonsjaren tussen de leeftijd van 0 en 18 jaar.^[11]

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De NVDV-richtlijn 'Psoriasis' beschrijft de aanbevolen behandelopties bij psoriasis.^[6] Bij milde vormen van psoriasis is een puur lokale behandeling (topicale therapie) vaak voldoende. Bij matige en ernstige psoriasis is een systemische therapie nodig. Voor kinderen wordt hierbij methotrexaat aanbevolen. In plaats van methotrexaat kunnen ook fumaraten worden toegepast, echter is er nog niet veel literatuur beschikbaar over het gebruik van fumaraten bij kinderen. Tevens dient men bij de behandeling met fumaraten alert te zijn op langdurige leucocytopenie of lymfocytopenie.

Wanneer de ziekte onvoldoende onder controle is ondanks optimale topicale therapie, én wanneer (bij voorkeur) ook ten minste drie maanden methotrexaat of fumaarzuur is toegepast, adviseert de richtlijn om bij kinderen (vanaf 4 jaar) en adolescenten met psoriasis een biological te overwegen. Ten tijde van deze beoordeling zijn er zes biologicals door de EMA goedgekeurd voor de behandeling van kinderen en adolescenten met psoriasis (zie Tabel 1): etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab en het hier beoordeelde guselkumab. Indien er voorafgaand geen methotrexaat of fumaarzuur is toegepast (bijvoorbeeld vanwege contra-indicaties, bijwerkingen, of de noodzaak van zeer snelle effectiviteit), komen alleen biologicals met een eerstelijnslabel in aanmerking.

De richtlijn spreekt geen voorkeur uit voor één specifieke biological, omdat er geen duidelijke verschillen in werkzaamheid en veiligheid zijn aangetoond. De keuze tussen de verschillende biologicals dient gemaakt te worden volgens de principes van 'Samen Beslissen', waarbij rekening wordt gehouden met patiëntkenmerken (leeftijd, voorgeschiedenis, familie anamnese), co-morbiditeiten, beschikbaarheid van het middel en patiëntvoorkeuren. Patiëntvoorkeuren kunnen onder meer op basis van de toedieningsfrequentie. Tussen de biologicals bestaan hierin verschillen, variërend van wekelijks tot eenmaal per 12 weken (zie Tabel 1). Een lagere toedieningsfrequentie kan voor kinderen en ouders/verzorgers een relevant voordeel zijn, doordat minder injectiemomenten kunnen leiden tot minder spanning en pijnbeleving, een lagere belasting voor het gezin en minder verstoring van school, sport en sociale activiteiten. De toedieningsfrequentie is echter niet het enige en ook niet vanzelfsprekend het doorslaggevende criterium. Ook mogelijke bijwerkingen, de ervaren behandellast en mate waarin een behandeling zelfstandigheid en participatie ondersteunt, kunnen relevant zijn. Welke factor het zwaarst weegt, kan per kind en gezin verschillen. Daarom is het belangrijk dat de verschillende opties en hun relevante voor- en nadelen gezamenlijk worden besproken.

Als er sprake is van gelijkwaardige opties, kan tevens een economische afweging gemaakt worden. In dat geval kan de voorkeur uitgaan naar een biological waarvoor een biosimilar beschikbaar is (adalimumab, etanercept en ustekinumab), omdat dit doorgaans gepaard gaat met lagere kosten. De beroepsgroep heeft daarbij aangegeven dat adalimumab en/of ustekinumab vaak eerst overwogen worden; etanercept wordt bij kinderen minder vaak ingezet vanwege de wekelijkse toedieningsfrequentie.

Tabel 1. Beschikbare biologicals voor kinderen.

Stofnaam	Target	Type biological	Biosimilar(s) beschikbaar?	1e lijns label?	Toedieningsfrequentie*
Adalimumab	TNF- α	Humaan monoklonaal antilichaam	✓	✓	Elke 2 weken
Etanercept	TNF- α	Humaan TNF-receptor-Fc fusie-eiwit	✓	✗	Wekelijks
Ixekizumab	IL-17A	Gehumaniseerd monoklonaal antilichaam	✗	✓	Elke 4 weken
Secukinumab	IL-17A	Humaan monoklonaal antilichaam	✗	✓	Maandelijks
Ustekinumab	IL-12/23	Humaan monoklonaal antilichaam	✓	✗	Elke 12 weken
Guselkumab	IL-23	Humaan monoklonaal antilichaam	✗	✓	Elke 8 weken

1.2.5 *Voorgestelde plaats en vergelijkende behandeling*

Hoewel het Zorginstituut geen eerdere beoordeling heeft gedaan voor een biological in deze setting, geeft de richtlijn expliciet aan dat er vanwege vergelijkbare effectiviteit en veiligheid geen voorkeur is voor één specifieke biological.^[6] Guselkumab staat dus op dezelfde plaats in het behandelalgoritme als de andere biologicals die voor kinderen beschikbaar zijn. In de eerste plaats wordt de behandelkeuze gemaakt op basis van individuele patiëntkenmerken en -voorkeuren. Bij gelijkwaardige geschiktheid kan tevens een economische afweging worden gemaakt. In dat geval kan de voorkeur uitgaan naar een biological waarvoor een biosimilar beschikbaar is. Deze kostenoverwegingen zijn echter géén reden om te spreken van aparte behandellijnen, en evenmin een reden om de vergelijkende behandeling te beperken tot alleen de biologicals waarvoor géén biosimilar beschikbaar is. De relevante vergelijkende behandelingen zijn dus de biologicals etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab.

Vanwege de vergelijkbare effectiviteit en veiligheid zal guselkumab, vanuit pragmatisch oogpunt, in deze beoordeling primair worden vergeleken met de biological die de meest robuuste vergelijking mogelijk maakt. De resultaten hiervan worden vervolgens doorgetrokken naar de andere biologicals.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet guselkumab (Tremfya®) bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis, die in aanmerking komen voor systemische therapie, aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 2. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis die in aanmerking komen voor systemische therapie.
Interventie	Guselkumab
Controle-interventie*	– Etanercept – Adalimumab – Ustekinumab – Secukinumab – Ixekizumab
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - Ernst van de ziekte - Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten - Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	- Korte termijneffect: 8-12 weken, bij voorkeur gevolgd door minstens 2 maanden zonder behandeling om de remissieduur te bepalen.^[7] - (Middel)lange termijneffect: 52 weken^[7]

*Volgens de NVDV-richtlijn hebben de biologicals etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab en ixekizumab vergelijkbare effectiviteit en veiligheid.^[6] Al deze middelen zijn dus aangewezen als relevante vergelijkende behandeling. Vanuit pragmatisch oogpunt zal guselkumab in deze beoordeling primair worden vergeleken met de biological die de meest robuuste vergelijking mogelijk maakt. De resultaten hiervan worden vervolgens doorgetrokken naar de andere biologicals.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde studie (RCT) wenselijk en haalbaar is.

2.1.3 Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen

Ernst van de ziekte

Volgens de richtlijn 'Psoriasis' van de NVDV is de *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) de meest gebruikte parameter om de ziekteactiviteit van psoriasis te meten.^[6] Deze score varieert van 0 tot 72 en combineert de ernst van roodheid, dikte en schilfering met de aangedane oppervlakte van vier lichaamsgebieden: hoofd, armen, romp en benen. Verbeteringen worden uitgedrukt als PASI 75, PASI 90 of PASI 100, wat respectievelijk 75%, 90% of volledige verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde betekent. 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 de behandeling goed gekarakteriseerd zijn.

De PASI-score kent verschillende beperkingen, waardoor veranderingen in de score niet altijd goed de klinische relevantie weerspiegelen.^[6] Daarom wordt aanbevolen de PASI aan te vullen met een gevalideerde, gestandaardiseerde globale beoordeling, zoals de PGA of de *Investigator Global Assessment* (IGA). Een PGA/IGA-score wordt in de dagelijkse praktijk gebruikt om de ernst van de ziekte te bepalen en het effect van behandeling te evalueren.^[6, 12] Beide zijn globale, ordinale beoordelingsschalen door de arts/onderzoeker beoordeeld, met verschillende varianten in gebruik (doorgaans 5- tot 7-punts, lopend van 'clear' tot 'severe'). Voor zowel de PGA als IGA is geen klinische relevantiegrens vastgesteld. 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.^[6] Het bereiken van een score van 0 of 1 op de PGA/IGA-schaal wordt zowel in klinische onderzoeken als in de dagelijkse klinische praktijk als behandelingsucces gezien.

Omdat de exacte schaaldefinitie per instrument en per studie kan verschillen, zijn PGA/IGA-scores tussen verschillende trials niet altijd zonder meer vergelijkbaar.

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van >90% (of >75% bij patiënten met ernstige ziekte) op de PASI en een score van 0 of 1 op de PGA/IGA wordt als klinisch relevant gezien. Er zijn echter geen MCIDs vastgesteld voor het verschil in het percentage patiënten dat een (klinisch relevante) respons bereikt op de PASI- of PGA/IGA-score.

Kwaliteit van leven

Er zijn verschillende gevalideerde uitkomstmaten voor kwaliteit van leven bij huidaandoeningen, waaronder de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Speciaal voor kinderen is de *Children DLQI* (CDLQI) ontwikkeld.^[13] De CDLQI is de meest gebruikte vragenlijst voor het beoordelen van de impact van huidaandoeningen op de kwaliteit van leven van kinderen. De vragenlijst bestaat uit tien vragen over o.a. huidklachten (jeuk, irritatie, gevoeligheid, pijn), geestelijke gezondheid, dagelijkse activiteiten, vrije tijd, school, relaties, slaap en de belasting van behandeling. De totaalscore loopt van 0 tot 30, waarbij een lagere score een betere kwaliteit van leven weerspiegelt: 0-1 = "geen effect"; 2-6 = "klein effect"; 7-12 = "matig effect"; 13-18 = "zeer groot effect"; 19-30 = "extreem groot effect". De vragenlijst is gevalideerd voor gebruik bij kinderen van 4 tot 16 jaar. Voor adolescenten (16 tot 18 jaar) is de vragenlijst niet gevalideerd en zou in principe de DLQI vragenlijst geschikter zijn.

Voor de DLQI worden in de literatuur verschillende schattingen voor een klinisch relevant verschil gerapporteerd, variërend van 3 tot 5 punten.^[14] Voor de CDLQI is geen breed geaccepteerde klinische relevantiegrens vastgesteld. De klinische relevantiegrens van de DLQI kan niet zonder meer worden toegepast op de CDLQI, aangezien beide vragenlijsten verschillen in opbouw en interpretatie van de eindscore.

Klinische relevantiegrens: Er is geen MCID vastgesteld voor de CDLQI.

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten worden de incidentie van ernstige ongunstige effecten (*serious adverse events*, SAE's) en het percentage stakers wegens ongunstige effecten beschouwd als cruciale uitkomstmaten. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de meest frequent voorkomende (ernstige) ongunstige effecten die kunnen optreden bij guselkumab en de vergelijkende behandeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome

uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over guselkumab en etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab of ixekizumab bij kinderen en adolescenten met plaque psoriasis. 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 de *European Public Assessment Report* (EPAR) van de *European Medicines Agency* (EMA).

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Clinical Trial
- Comparative Study
- Meta-Analysis
- Network Meta-Analysis
- Observational Study
- Randomized Controlled Trial
- Systematic Review
- 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 2 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. Dit betrof de registratiestudie van guselkumab, PROTOSTAR.^[15] Deze studie bevatte drie gerandomiseerde behandelarmen: guselkumab, placebo, en open-label etanercept als actieve referentie. Er werd geen formele statistische vergelijking tussen guselkumab en etanercept uitgevoerd. Desondanks acht het Zorginstituut een beschrijvende vergelijking van de resultaten uit de twee armen binnen dezelfde studie bruikbaar voor de beoordeling, en tevens robuuster dan een naïeve vergelijking op basis van afzonderlijke studies. Daarom wordt etanercept in deze beoordeling als vergelijkende behandeling gehanteerd, en wordt de conclusie doorgetrokken naar adalimumab, ustekinumab, secukinumab en ixekizumab.

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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

PROTOSTAR, Prajapati et al. (2024)^[15]

Guselkumab is onderzocht in een fase III, multicenter, gerandomiseerde studie (PROTOSTAR) bij kinderen met matige tot ernstige plaque psoriasis.^[15] Patiënten van 6 t/m 17 jaar kwamen in aanmerking bij een diagnose van ten minste 6 maanden, met IGA ≥ 3 , PASI ≥ 12 en BSA $\geq 10\%$, plus minimaal één van de volgende kenmerken: a) zeer dikke laesies, b) klinisch relevante betrokkenheid van gezicht, genitaliën of handen/voeten, c) PASI ≥ 20 , BSA $> 20\%$ of IGA 4. Daarnaast dienden zij, onvoldoende reactie te hebben gehad op fototherapie en/of topische therapie, en een geschikte kandidaat te zijn voor etanercept.

De studie bestond uit twee delen, met elk een eigen cohort patiënten.

Deel 1

Deel 1 van PROTOSTAR bestond uit een 16 weken durende gerandomiseerde, placebo- en actief gecontroleerde periode (etanercept), gevolgd door een ongecontroleerde periode tot en met week 52. Patiënten waren opgesplitst op basis van leeftijd: adolescenten (12 t/m 17 jaar) en jongere kinderen (6 t/m 11 jaar). Beide groepen werden gerandomiseerd naar drie armen: guselkumab, placebo, of open-label etanercept als actieve referentiearm. Kinderen werden 1:1:1 gerandomiseerd; adolescenten 2:1:1. Guselkumab en placebo werden gedoseerd op basis van lichaamsgewicht (1,3 mg/kg bij < 70 kg; 100 mg bij ≥ 70 kg). De inclusie van de twee leeftijdsgroepen gebeurde niet gelijktijdig: die van de jongere kinderen startte pas nadat de placebogecontroleerde periode van adolescenten was afgerond, hierbij geen belangrijke veiligheidssignalen waren gevonden, en gebleken was dat deze gewichtsafhankelijke dosering bij hen tot vergelijkbare bloedspiegels leidde als bij volwassenen. Na week 16 werden patiënten die al goed op guselkumab reageerden tijdelijk van de behandeling gehaald, om te onderzoeken hoe lang het effect aanhield en of herbehandeling dan weer werkte. Patiënten die nog onvoldoende reageerden, gingen door met guselkumab, en patiënten op placebo of etanercept konden alsnog overstappen naar guselkumab (zie Hoofdstuk 3.3.1; *Overige overwegingen; PROTOSTAR deel 1: week 16-52*).

De primaire eindpunten waren IGA 0/1 en PASI 75, beide gemeten in week 16. Overige belangrijke secundaire eindpunten waren PASI 90, PASI 100, IGA 0, en de verandering in CDLQI-score ten opzichte van baseline. De hoofdvergelijking vond plaats tussen guselkumab en placebo. Etanercept diende als referentie om te controleren of de studie gevoelig genoeg was om een verschil te kunnen detecteren. De studie was niet gepowerd voor een formele vergelijking tussen guselkumab en etanercept.

In week 0-16 van deel 1 werden 92 patiënten geïnccludeerd: 41 kregen guselkumab, 25 placebo en 26 etanercept. Van de 92 patiënten bleven er 79 (86%) in de studie t/m week 52. Na week 52 konden patiënten die baat hadden bij guselkumab en de behandeling wilden voortzetten, instromen in een langetermijn-extensiefase. Hierin bleven zij guselkumab elke 8 weken ontvangen.

Deel 2

Deel 2 van PROTOSTAR was een apart, afzonderlijk cohort, los van deel 1. Hierin kregen adolescenten (12 t/m 17 jaar) vanaf week 0 doorlopend open-label guselkumab gedurende 52 weken (zie ook Hoofdstuk 3.3.1; *Overige overwegingen; PROTOSTAR deel 2: open-label guselkumab*). Ook werd in deel 2 o.a. gekeken naar de uitkomstmaten PASI 75, PASI 90, PASI 100, IGA 0/1, IGA 0 en CDLQI, gemeten bij week 16 en week 52. Deel 2 includeerde 28 patiënten, van wie 27 (96%) de behandeling t/m week 52 voltooiden. Ook deze patiënten kregen de mogelijkheid om na week 52 deel te nemen aan een langetermijn-extensiefase.

3.3 Gunstige effecten interventie

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

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

Ernst van de ziekte

Een overzicht van de gunstige effecten van guselkumab vergeleken met etanercept is weergegeven in Tabel 3.

PASI 90

In de guselkumab-arm bereikten 23/41 patiënten (56%) in week 16 een PASI 90-respons, vergeleken met 14/26 patiënten (54%) in de etanercept-arm; in de placebo-arm bereikten 4/25 patiënten (16%) deze score. Op basis van deze gegevens heeft het Zorginstituut een RR van 3,51 (95% BI 1,37-8,96) berekend voor guselkumab versus placebo, en 3,37 (95% BI 1,28-8,84) voor etanercept versus placebo. Voor guselkumab versus etanercept heeft het Zorginstituut een RR van 1,04 berekend (95% BI 0,67 tot 1,63).^[16]

PASI 75

In de guselkumab-arm bereikten 31/41 patiënten (76%) in week 16 een PASI 75-respons, vergeleken met 18/26 patiënten (69%) in de etanercept-arm; in de placebo-arm bereikten 5/25 patiënten (20%) deze score. Op basis van deze gegevens heeft het Zorginstituut een RR van 3,78 (95% BI 1,69-8,44) berekend voor guselkumab versus placebo, en 3,46 (95% BI 1,52-7,90) voor etanercept versus placebo. Voor guselkumab versus etanercept heeft het Zorginstituut een RR van 1,09 (95% BI 0,80 tot 1,49) berekend.^[16]

IGA 0/1

In de guselkumab-arm bereikten 27/41 patiënten (66%) in week 16 een IGA 0/1-respons, vergeleken met 18/26 patiënten (69%) in de etanercept-arm; in de placebo-arm bereikten 4/25 patiënten (16%) deze score. Op basis van deze gegevens heeft het Zorginstituut een RR van 4,12 (95% BI 1,63-10,38) berekend voor guselkumab versus placebo, en 4,33 (95% BI 1,70-11,01) voor etanercept versus placebo. Voor guselkumab versus etanercept heeft het Zorginstituut een RR van 0,95 (95% BI 0,68 tot 1,33) berekend.^[16]

Voor bovenstaande uitkomstmaten waren de responderpercentages in de guselkumab- en etanercept-arm vergelijkbaar en tevens duidelijk hoger dan in de placebo-arm. De berekende RR's voor *guselkumab* versus *etanercept* liggen rond de 1, maar de bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen zijn breed, wat mogelijk samenhangt met de lage patiëntenaantallen in beide armen. Voor alle vergelijkingen van guselkumab en etanercept versus *placebo* liggen de puntschattingen zeer dichtbij elkaar met 95%-betrouwbaarheidsintervallen die vrijwel geheel overlappen. Hoewel ook hier sprake is van brede

betrouwbaarheidsintervallen, liggen deze allemaal volledig boven de gehanteerde grens van 1,25 voor klinische relevantie. Al met al geven de resultaten geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen guselkumab en etanercept wat betreft de ernst van de ziekte.

Kwaliteit van leven

In de guselkumab-arm was de verandering in de CDLQI-score ten opzichte van baseline -7,3 (95% BI -8,9 tot -5,7), vergeleken met -6,08 (95% BI -8,0 tot -4,15) in de etanercept-arm. In de placebo-arm was de verandering -1,9 (95% BI -3,8 tot 0,05).

De betrouwbaarheidsintervallen van guselkumab en etanercept overlappen grotendeels en liggen beide volledig onder het betrouwbaarheidsinterval van de placebo-arm. Etanercept was open-label, wat bij subjectieve uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven kan resulteren in *detection bias*. De richting hiervan is niet duidelijk: enerzijds betrof het een actief, bekend middel (geen placebo), wat kan leiden tot een overschatting van het effect; anderzijds was etanercept niet het experimentele middel, wat juist tot een onderschatting zou kunnen leiden. Gezien de grote overlap tussen de betrouwbaarheidsintervallen van guselkumab en etanercept, en het ontbreken van een duidelijke richting van deze mogelijke bias, is een klinisch relevant verschil niet waarschijnlijk. Al met al zijn er geen aanwijzingen voor relevante verschillen tussen guselkumab en etanercept op de kwaliteit van leven.

Tabel 3. Gunstige effecten van guselkumab vergeleken met etanercept bij kinderen en adolescenten met plaque psoriasis. Alle effecten werden gemeten in week 16.^[15]

PROTOSTAR	guselkumab (n=41)	etanercept (n=26)	placebo (n=25)
PASI 90-responders	23 (56%)	14 (54%)	4 (16%)
PASI 75-responders	31 (76%)	18 (69%)	5 (20%)
IGA 0/1	27 (66%)	18 (69%)	4 (16%)
CDLQI-verandering t.o.v. baseline,* gemiddelde (95% BI)	-7,3 (-8,9 tot -5,7)	-6,08 (-8,0 tot -4,15)	-1,9 (-3,8 tot 0,05)

Gegevens zijn weergegeven als n (%), tenzij anders vermeld.

* Een afname in CDLQI-score weerspiegelt een verbetering in kwaliteit van leven.

Afkortingen: CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; IGA, Investigator Global Assessment; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; SD, standaarddeviatie

3.3.1 Overige overwegingen

Generaliseerbaarheid PROTOSTAR naar Nederlandse praktijk

Wat betreft de generaliseerbaarheid van PROTOSTAR naar de Nederlandse praktijk zijn er een paar belangrijke kritiekpunten.

Inclusie matige ziekte

Een inclusie criterium van PROTOSTAR was dat patiënten ook in aanmerking moesten kunnen komen voor etanercept volgens het lokale label. Etanercept heeft in de EU een smaller label dan guselkumab, en is alleen geregistreerd voor ernstige plaque psoriasis (niet matige).^[17, 18] Patiënten met matige ziekte uit de EU konden dus niet deelnemen aan de studie. In deel 1 had echter 78,3% van de patiënten matige ziekte en in deel 2 53,6%. Dit betekent dat een aanzienlijk deel van de studiepogulatie noodzakelijkerwijs buiten de EU werd geïnccludeerd, wat mogelijk de generaliseerbaarheid van de studieresultaten naar de Nederlandse praktijk beperkt.

Hierbij dient te worden opgemerkt dat de Nederlandse behandelrichtlijn bij de inzet van biologicals bij kinderen geen onderscheid maakt tussen matige en ernstige psoriasis en etanercept expliciet als effectieve behandeloptie noemt. Etanercept kan daarmee in de Nederlandse behandelpraktijk ook bij kinderen met matige psoriasis worden ingezet, hoewel dit

buiten de geregistreerde indicatie valt. De beroepsgroep heeft aan het Zorginstituut bevestigd dat het verschil in geregistreerde indicatie in de praktijk geen rol speelt.

Dosering guselkumab

Volgens de huidige Nederlandse SmPC geldt voor guselkumab bij kinderen ≥ 6 jaar en ≥ 40 kg een vaste dosis van 100 mg;^[1] voor kinderen < 40 kg geldt een gewichtsafhankelijke dosis volgens een vaste tabel (zie Hoofdstuk 1.1). In PROTOSTAR werd echter een ander doseringsschema gehanteerd: patiënten < 70 kg kregen 1,3 mg/kg, en patiënten ≥ 70 kg kregen 100 mg. Deze discrepantie ontstond doordat de registratiehouder bij indiening van het registratiedossier bij de EMA voorstelde om, anders dan in PROTOSTAR, al bij een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg een vaste dosis van 100 mg te hanteren.^[19] Dit sloot aan bij de dosis die al voor volwassenen gold, en zou voorkomen dat kinderen vanaf 40 kg soms twee injectiepenningen nodig zouden hebben. Een populatie-PK-model voorspelde dat de blootstelling bij 100 mg voor kinderen van 40-70 kg hoger zou zijn dan in PROTOSTAR was onderzocht, maar niet hoger dan wat al bij volwassenen < 70 kg, bij wie deze blootstelling als veilig werd beschouwd.

Het CHMP had hier twijfels bij, met name over mogelijke overexposure in de groep 40-50 kg, en vroeg om nadere onderbouwing.^[19] Aanvullende simulaties met hetzelfde populatie-PK-model lieten zien dat er geen duidelijk verband was tussen blootstelling en respons. Ook bij volwassenen (op basis van gepoolde data uit eerdere fase 3-studies) ging hogere blootstelling niet gepaard met meer bijwerkingen. Op basis hiervan concludeerde de CHMP dat de hogere, gesimuleerde blootstelling bij 100 mg veilig zou zijn voor kinderen van 40-69 kg, zonder verlies van werkzaamheid. De 100 mg-dosis werd daarop alsnog geaccepteerd als aanbevolen SmPC dosering.

Dit betekent dat een groot deel van de effectiviteits- en veiligheidsdata is verkregen bij een andere en veelal lagere dosering dan kinderen in de Nederlandse praktijk daadwerkelijk zullen krijgen. Het is daarom niet uit te sluiten dat de in PROTOSTAR waargenomen gunstige én ongunstige effecten een onderschatting vormen van wat bij de daadwerkelijk aanbevolen 100 mg dosis in de praktijk optreedt. De simulaties van de registratiehouder voorspellen weliswaar de blootstelling bij 100 mg, maar zeggen niet direct iets over de klinische respons of bijwerkingen bij die blootstelling.

Dosering etanercept

Etanercept werd in PROTOSTAR wekelijks subcutaan toegediend volgens een gewichtsafhankelijke dosering (0,8 mg/kg, tot een maximum van 50 mg per dosis) tot en met week 15. Qua dosering komt dit overeen met de Nederlandse SmPC. Volgens de SmPC van etanercept dient de behandeling echter te worden gestaakt bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.^[18] In PROTOSTAR had 43% van de etanercept-groep bij week 12 nog geen PASI 75-respons bereikt, maar werd desondanks doorbehandeld tot week 16, in plaats van over te stappen op een mogelijk effectiever middel. Dit betekent dat een aanzienlijk deel van de patiënten mogelijk onnodig lang is blootgesteld aan een voor hen ineffectieve behandeling. Het is hierbij wel belangrijk om te noemen dat het uitblijven van een PASI 75-respons niet per definitie betekent dat sprake is van onvoldoende klinische respons; ook andere klinische uitkomsten kunnen hierbij relevant zijn.

Eerdere behandelingen

De NVDV-richtlijn adviseert biologicals pas in te zetten na falen op topicale therapie en conventionele systemische therapie (methotrexaat of fumarzuur).^[6] Hoewel de biologicals in de richtlijn gelijk gesteld worden, heeft de beroepsgroep wel aangegeven te verwachten dat in de Nederlandse praktijk de meeste kinderen niet biological-naïef zullen zijn wanneer zij starten met guselkumab. De andere biologicals zijn al langere tijd beschikbaar. In de PROTOSTAR studie hadden 100% van de patiënten eerder topicale therapie gehad (dit was een inclusie criterium),

echter had slechts 31,5% (deel 1) en 46,4% (deel 2) van de patiënten een eerdere behandeling gehad met een non-biological systemische therapie. Deze omvatte PUVA (een vorm van lichttherapie), methotrexaat, cyclosporine, acitretin, apremilast, of tofacitinib. Verder had slechts 10% (deel 1) en 14% (deel 2) van de patiënten een eerdere behandeling met een biological gehad. Dit wijkt dus af van de Nederlandse plaatsbepaling, zowel wat betreft de frequentie als aard van de behandelingen. De beroepsgroep heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat de uiteindelijke effectiviteit van guselkumab in de Nederlandse praktijk mogelijk lager zou kunnen uitvallen dan in de PROTOSTAR-studie is gerapporteerd; dit zal echter in de praktijk moeten blijken.

Leeftijd

De patiëntpopulatie uit PROTOSTAR bestond voor 33% uit kinderen tussen de 6-12 jaar. Volgens de beroepsgroep zal in de Nederlandse praktijk het merendeel van de met guselkumab behandelde patiënten ouder zijn dan 12 jaar. Hoewel exacte Nederlandse schattingen van deze leeftijdsverdeling ontbreken, lijkt de leeftijdsverdeling in PROTOSTAR daarmee redelijk aan te sluiten bij de Nederlandse praktijk. De effectiviteit van zowel guselkumab als etanercept was op week 16 numeriek hoger bij adolescenten dan bij kinderen (Tabel 4). Vanwege het geringe aantal patiënten, met name in de jongere leeftijdsgroep (n=10 per behandelarm), kunnen hier echter geen conclusies aan worden verbonden.

Tabel 4. Gunstige effecten van guselkumab vergeleken met etanercept bij kinderen en adolescenten met plaque psoriasis, uitgesplitst naar leeftijdsgroep. Alle effecten werden gemeten in week 16.^[15]

PROTOSTAR	Kinderen (≥ 6 t/m 11 jaar)			Adolescenten (≥ 12 t/m 17 jaar)		
	<i>guselkumab</i> (n=10)	<i>etanercept</i> (n=10)	<i>placebo</i> (n=10)	<i>guselkumab</i> (n=31)	<i>etanercept</i> (n=16)	<i>placebo</i> (n=15)
<i>PASI 75-responders</i>	6 (60%)	6 (60%)	3 (30%)	25 (81%)	12 (75%)	2 (13%)
<i>PASI 90-responders</i>	5 (50%)	4 (40%)	3 (30%)	18 (58%)	10 (63%)	1 (7%)
<i>IGA 0/1</i>	5 (50%)	6 (60%)	3 (30%)	22 (71%)	12 (75%)	1 (7%)
<i>CDLQI-verandering t.o.v. baseline, gemiddelde (SD*)</i>	-3,00 (5,96)	-6,00 (5,43)	-4,40 (7,26)	-8,45 (7,72)	-6,93 (5,91)	0,13 (5,08)

Gegevens zijn weergegeven als n (%), tenzij anders vermeld.

*Er werden geen 95% BI's gerapporteerd voor de CDLQI.

Afkortingen: CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; IGA, Investigator Global Assessment; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; SD, standaarddeviatie

PROTOSTAR deel 1: week 16-52

Na de placebogecontroleerde periode (week 0-16) van deel 1 in PROTOSTAR, werd voor elke patiënt op basis van de PASI 90-respons bij week 16 bepaald of de behandeling werd gestopt of voortgezet:

- Guselkumab-patiënten met PASI 90-respons (n=23/41; 56%): stopten met de behandeling. Zodra ze minstens 50% van hun bij week 16 behaalde PASI-verbetering verloren, werd guselkumab herstart. De mediane tijd tot verlies van PASI 90-respons was 24 weken. 7/23 patiënten (30%) behielden de PASI 90-respons tot week 52.
- Guselkumab-patiënten zonder PASI 90-respons (n=18/41; 44%): gingen door met guselkumab. Van hen bereikten 11 (61%) alsnog een PASI 90-respons op week 52.
- Placebo-patiënten zonder PASI 90-respons (n=20/25; 80%): startten alsnog met guselkumab (crossover). In week 52 had 65% een PASI 90-respons.

- Placebo-patiënten met PASI 90-respons (n=5/25; 20%): werden, net als de guselkumab-responders, gevolgd zonder actieve behandeling en startten met guselkumab bij verlies van minstens 50% van hun op week 16 behaalde PASI-verbetering.
- Etanercept-patiënten: patiënten die door wilden in de studie stapten over op guselkumab (n=22/26; 85%); van deze patiënten had 91% in week 52 een PASI 90-respons.

De blinding tussen guselkumab en placebo bleef intact doordat patiënten die geen actieve behandeling kregen placebo-injecties ontvingen. De resultaten wijzen erop dat de respons na het stoppen van guselkumab enige tijd kan aanhouden en dat patiënten zonder PASI 90-respons op week 16 bij voortzetting van de behandeling alsnog respons kunnen bereiken.

PROTOSTAR deel 2: open-label guselkumab

In deel 2 werden 28 adolescenten (12 t/m 17 jaar) gedurende 52 weken open-label behandeld met guselkumab, van wie 27 (96%) de behandeling tot en met week 52 voortzetten. In week 16 behaalde 89% een IGA 0/1-respons, 82% een PASI 75-respons en 64% een PASI 90-respons. De respons hield aan of nam verder toe gedurende de behandeling; in week 52 bedroegen deze percentages respectievelijk 86%, 93% en 82%. De gemiddelde CDLQI-score in week 52 was met 7,3 punten verbeterd ten opzichte van baseline. De resultaten van deel 2 ondersteunen daarmee dat de gunstige effecten van guselkumab bij adolescenten gedurende 52 weken behouden blijven of verder kunnen toenemen, hoewel het ontbreken van een controlegroep de interpretatie beperkt.

Netwerkm-meta-analyses biologicals

Een recente NMA van Aljalfan et al. includeerde zeven RCT's met in totaal 1.016 kinderen met matige tot ernstige plaque psoriasis.^[20] De NMA vergeleek de effectiviteit en veiligheid van verschillende biologicals, waaronder etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab en ixekizumab. Guselkumab was niet geïncordeerd. Alle onderzochte biologicals waren significant effectiever dan placebo voor PASI 75 en PASI 90. Hoewel er numerieke verschillen waren tussen de middelen, werden geen statistisch significante verschillen in effectiviteit tussen de individuele biologicals aangetoond. Ook voor de onderzochte veiligheidsuitkomsten werden geen significante verschillen gevonden. Deze resultaten ondersteunen de conclusie uit de Nederlandse richtlijn dat bij kinderen met plaque psoriasis op basis van effectiviteit en veiligheid geen duidelijke voorkeur kan worden uitgesproken voor één van de beschikbare biologicals. Dit ondersteunt tevens dat een vergelijking van guselkumab met één van deze biologicals voldoende informatief is voor de beoordeling ten opzichte van de bestaande behandelopties.

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van beide geneesmiddelen zijn grotendeels vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen van guselkumab zijn luchtweginfecties.^[1, 21] Bij etanercept gaat het om een breder scala aan infecties (waaronder luchtweg-, blaas- en huidinfecties), reacties op de injectieplaats (roodheid, jeuk, zwelling), en hoofdpijn.^[22, 18]

Er zijn tussen guselkumab en etanercept geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten. Beide behandelingen resulteren in weinig/geen SAE's en stakers als gevolg van ongunstige effecten (zie Tabel 5).

Tabel 5. Ongunstige effecten van guselkumab vergeleken met etanercept bij kinderen en adolescenten met plaque psoriasis.^[15]

PROTOSTAR	guselkumab (n=41)	etanercept (n=26)	placebo (n=25)
Serious Adverse Events (SAEs)	1 (2)	0	0
Stakers als gevolg van ongunstige effecten	0	0	1 (4)

3.5 Ervaring

De ervaring met guselkumab en etanercept is weergegeven in Tabel 6. Guselkumab is sinds 2017 op de markt; etanercept sinds 1998. Etanercept is sinds 2008 geregistreerd voor kinderen en adolescenten met plaque psoriasis.^[17] Sinds 2016 is etanercept uit patent en zijn er biosimilars beschikbaar. Er is dus meer ervaring met etanercept dan met guselkumab. Dit is vanzelfsprekend bij een nieuwe behandeling, maar vormt vanuit patiëntenperspectief wel relevante context bij de behandelkeuze. De patiëntenvereniging heeft aangegeven dat voor sommige kinderen en ouders/verzorgers de stap naar een systemische behandeling groot is, mede door zorgen over bijwerkingen en de mogelijke gevolgen van langdurig medicatiegebruik. Beperkte langetermijnervaring met sommige behandelingen kan die terughoudendheid versterken. Het is daarom belangrijk om, in lijn met de principes van 'Samen beslissen', open te bespreken wat bekend is over de werkzaamheid en veiligheid op de langere termijn en waar nog onzekerheden bestaan.

Tabel 6. Ervaring met guselkumab vergeleken met etanercept.

	guselkumab	etanercept
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	x	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's.^[1, 18] Guselkumab is breder toepasbaar dan etanercept. Er zijn enkele relevante verschillen in contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Zoals eerder benoemd, is er tussen guselkumab en etanercept ook een verschil in geregistreerde indicatie: guselkumab is geregistreerd voor pediatrische patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis, terwijl etanercept in Europa bij pediatrische patiënten alleen is geregistreerd voor ernstige plaque psoriasis. In de Nederlandse behandelrichtlijn wordt etanercept echter als behandeloptie genoemd zonder daarbij onderscheid te maken tussen matige en ernstige psoriasis. Het verschil in geregistreerde indicatie wordt daarom niet beschouwd als een relevant verschil in toepasbaarheid tussen guselkumab en etanercept.

Contra-indicaties

Guselkumab heeft geen relevante contra-indicaties. Etanercept heeft een contra-indicatie voor sepsis of een verhoogd risico daarop.

Interacties

Guselkumab heeft weinig relevante interacties; de combinatie met immunosuppressiva of lichttherapie is echter niet onderzocht. Bij etanercept wordt de combinatie met anakinra en met abatacept afgeraden, omdat deze combinaties tot meer infecties en bijwerkingen leiden zonder extra werkzaamheid.

Waarschuwingen en voorzorgen

Etanercept heeft een breder waarschuwingsprofiel. Specifiek voor de pediatrische populatie geldt dat er maligniteiten zijn gerapporteerd bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen die behandeld werden met TNF-antagonisten waaronder etanercept, waarvan sommige fataal. Een

risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij kinderen kan daarom niet worden uitgesloten. Ook is er bij kinderen met juveniele idiopathische artritis een waarschuwing opgenomen voor waterpokkeninfectie: bij significante blootstelling aan het varicellavirus moet de behandeling tijdelijk worden gestaakt, en dient profylactische behandeling te worden overwogen. Voor guselkumab worden dit soort pediatrische-specifieke waarschuwingen niet genoemd.

Voor guselkumab geldt dat het effect van nier- of leverinsufficiëntie niet is onderzocht. Er kan daardoor geen doseeradvies gegeven worden. Bij etanercept is dit wel onderzocht; op basis daarvan is geen dosisaanpassing nodig.

Samenvattend heeft etanercept, ook specifiek voor de pediatrische populatie, extra aandachtspunten rond het risico op maligniteiten, een waarschuwing voor waterpokkeninfectie, en een extra contra-indicatie en interacties die guselkumab niet kent.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van guselkumab is weergegeven in Tabel 7. Guselkumab wordt na de opstartfase eenmaal per 8 weken toegediend, tegenover eenmaal per week bij etanercept. Dit resulteert in een hoger gebruiksgemak voor guselkumab. De hogere toedieningsfrequentie van etanercept kan tevens bijdragen aan de hogere mate van reacties op de injectieplaats bij etanercept (zie Hoofdstuk 3.4). De beroepsgroep heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat etanercept bij kinderen weinig wordt gegeven vanwege de wekelijkse injecties.

Tabel 7. Gebruiksgemak van guselkumab vergeleken met etanercept.^[18, 1]

	guselkumab	etanercept
Toedieningswijze	Subcutane injectie	Subcutane injectie
Toedieningsfrequentie	Elke 8 weken (na een opstartfase bestaande uit een subcutane injectie in week 0 en week 4)	Wekelijks

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Guselkumab is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar die in aanmerking komen voor systemische therapie. Wanneer de ziekte onvoldoende onder controle is ondanks optimale topische therapie en, bij voorkeur, gedurende drie maanden een conventioneel immunosuppressivum (methotrexaat of fumaarzuur) in een adequate dosering is toegepast, kan behandeling met een biological worden gestart. Momenteel zijn er voor kinderen en adolescenten vijf biologicals beschikbaar: etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab en ixekizumab. Hoewel het Zorginstituut de biologicals bij kinderen niet eerder beoordeeld heeft, geeft de NVDV-richtlijn aan dat er vanwege vergelijkbare effectiviteit en veiligheid geen voorkeur is voor één specifieke biological.^[6] Dit wordt tevens ondersteund door een gepubliceerde NMA, waarin geen statistisch significante verschillen in effectiviteit en veiligheid tussen bovenstaande biologicals bij kinderen met plaque psoriasis werden gevonden.^[20]

De registratiehouder stelt dat de plaats van guselkumab gelijk is aan die van de biologicals waarvoor nog geen biosimilars beschikbaar zijn, namelijk ixekizumab en secukinumab. Vanwege kostenoverwegingen zou er in de praktijk namelijk een voorkeur zijn voor de biologicals waarvan wel biosimilars beschikbaar zijn (etanercept, adalimumab, ustekinumab), waardoor er sprake zou zijn van twee behandellijnen. Deze kostenoverwegingen zijn echter géén reden om te spreken van aparte behandellijnen, en evenmin om de vergelijkende behandeling te beperken tot de biologicals waarvoor geen biosimilar beschikbaar is. Het Zorginstituut kijkt namelijk naar de therapeutische plaats; wat dat betreft staan de biologicals op dezelfde plek. De relevante vergelijkende behandelingen zijn dus alle vijf de biologicals.

Vanwege de vergelijkbare effectiviteit en veiligheid is guselkumab in deze beoordeling, vanuit pragmatisch oogpunt, primair vergeleken met de biological die de meest robuuste vergelijking mogelijk maakt. Omdat PROTOSTAR ook een arm met etanercept bevatte, is etanercept gekozen voor deze vergelijking.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Guselkumab en etanercept grijpen beide aan op ontstekingsprocessen bij plaque psoriasis, maar via een verschillend mechanisme en aangrijpingspunt. Guselkumab is een humaan IgG1 λ monoklonaal antilichaam dat zich selectief bindt aan IL-23; door binding van IL-23 aan zijn receptor te blokkeren, remt het de IL-23-afhankelijke celsignalering en het vrijkomen van pro-inflammatoire cytokinen. Etanercept is een competitieve remmer van TNF-binding aan celoppervlakreceptoren. Net als IL-23 speelt TNF een centrale rol bij plaque psoriasis, met verhoogde spiegels in aangedane huid. Beide middelen grijpen dus in op dezelfde ontstekingscascade, maar op een ander punt: guselkumab remt IL-23 stroomopwaarts, etanercept blokkeert TNF verderop in die cascade.

4.1.3 *Passend onderzoek argumenten*

Guselkumab is onderzocht in een fase III, multicenter, gerandomiseerde studie (PROTOSTAR) bij kinderen met matige tot ernstige plaque psoriasis.^[15] In deel 1 (week 0-16) van de studie werden patiënten gerandomiseerd naar drie armen: guselkumab, placebo, of open-label etanercept. De hoofdvergelijking vond plaats tussen guselkumab en placebo; etanercept diende als referentie om te controleren of de studie gevoelig genoeg was om een verschil te kunnen detecteren.

Hiermee is strikt genomen geen sprake van volledig passend onderzoek: de studie is primair placebo-gecontroleerd, en niet opgezet of gepowered voor een formele vergelijking tussen

guselkumab en een actieve behandeling. Er werden dan ook geen relatieve effectmaten tussen guselkumab en etanercept berekend of gerapporteerd. Desondanks beschouwt het Zorginstituut het naast elkaar leggen van de resultaten van de guselkumab- en etanercept-arm uit PROTOSTAR bruikbaar voor de beoordeling, en tevens informatiever dan een naïeve vergelijking op basis van afzonderlijke studies. De guselkumab- en etanercept-resultaten zijn verkregen binnen dezelfde trial, in dezelfde populatie en onder gelijke omstandigheden. Hierdoor wordt het risico op confounding, zoals verschillen in patiëntkarakteristieken of variatie in de placeborespons tussen studies, grotendeels vermeden. Op basis hiervan wordt de vergelijking tussen guselkumab en etanercept binnen PROTOSTAR gezien als passend, en vormt deze de basis van de voorliggende beoordeling.

4.1.4 Effectiviteitsargumenten

Gunstige effecten

Om de ernst van plaque psoriasis te duiden, zijn de uitkomstmaten PASI 90, PASI 75, en de PGA/IGA score relevant. Voor deze uitkomstmaten waren de responderpercentages in de guselkumab- en etanercept-arm van PROTOSTAR onderling vergelijkbaar en tevens duidelijk hoger dan in de placebo-arm. Voor alle vergelijkingen van guselkumab en etanercept versus placebo lag het volledige 95% betrouwbaarheidsinterval boven de gehanteerde klinische relevantiegrens van 1,25, wat suggereert dat beide behandelingen leiden tot een vergelijkbare, klinisch relevante verbetering van de ernst van de ziekte ten opzichte van placebo. Voor kwaliteit van leven, gemeten met de CDLQI, geldt dat de betrouwbaarheidsintervallen van de guselkumab- en etanercept-arm vrijwel geheel overlappen, en beiden volledig onder het betrouwbaarheidsinterval van de placebo-arm liggen. Het Zorginstituut komt derhalve tot de conclusie dat er geen aanwijzingen zijn voor relevante verschillen tussen guselkumab en etanercept wat betreft de ernst van de ziekte en kwaliteit van leven.

De resultaten van PROTOSTAR op langere termijn laten tevens zien dat de respons op guselkumab bij voortgezette behandeling grotendeels behouden blijft. Daarnaast bleek dat een deel van de pediatrische patiënten na het bereiken van een PASI 90-respons gedurende langere tijd zonder behandeling kon blijven voordat de respons afnam. Dit suggereert dat het behandeldeffect bij een deel van de patiënten enige tijd aanhoudt na het staken van guselkumab.

Ongunstige effecten

Er zijn tussen beide geneesmiddelen geen relevante verschillen in het optreden van SAE's en het aantal stakers wegens ongunstige effecten: beide behandelingen resulteren in weinig tot geen SAE's en stakers.

Generaliseerbaarheid PROTOSTAR naar Nederlandse praktijk

Op enkele aspecten wijkt PROTOSTAR af van de Nederlandse behandelpraktijk. Zo was de dosering van guselkumab anders, en veelal lager, dan de aanbevolen dosering in de SmPC. Dit kan mogelijk hebben geleid tot een onderschatting van de effectiviteit (en veiligheid) ten opzichte van de Nederlandse praktijk. Daarnaast waren patiënten in PROTOSTAR over het algemeen minder uitgebreid voorbehandeld dan volgens de Nederlandse behandelrichtlijn wordt aanbevolen en door de beroepsgroep wordt verwacht. Dit kan juist hebben geleid tot een overschatting van de effectiviteit ten opzichte van de Nederlandse praktijk. Omdat deze verschillen mogelijk tegengestelde effecten hebben op de geschatte effectiviteit ten opzichte van de Nederlandse praktijk, is niet duidelijk wat het netto-effect hiervan is op de interpretatie van de studieresultaten. Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de gevonden effectiviteit en veiligheid naar de Nederlandse praktijk. Hierdoor is het extra relevant dat de behandeling in de praktijk zorgvuldig wordt geëvalueerd. Dit sluit aan bij de NVDV-richtlijn, die bij kinderen en adolescenten monitoring van de effectiviteit en relevante laboratoriumparameters aanbeveelt.

4.1.5 Medische argumenten

Guselkumab is de zesde biological voor kinderen en adolescenten met matige tot ernstige plaque psoriasis. De beschikbare opties zijn beperkter dan bij volwassenen, maar er lijkt geen sprake te

zijn van een *unmet medical need*. In de NVDV-richtlijn wordt aanbevolen om de behandelkeuze te maken volgens de principes van 'Samen Beslissen', in overleg met de patiënt en ouder(s)/verzorger(s). Vanwege de lagere doseringsfrequentie en de voor deze groep unieke IL-23 remming lijkt guselkumab, gesteund door de beroepsgroep, een wenselijke toevoeging aan het behandelarsenaal.

4.1.6 *Afweging relevante aspecten*

Samenvattend suggereert de vergelijking tussen guselkumab en etanercept dat er geen relevante verschillen bestaan tussen beide geneesmiddelen wat betreft het effect op de ernst van de ziekte en de kwaliteit van leven. Ook wat betreft ongunstige effecten zijn er geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten. Wel zijn er enkele relevante verschillen in toepasbaarheid en gebruiksgemak. Hierdoor lijkt guselkumab een relevante aanvulling op het bestaande behandelarsenaal. De keuze voor een behandeling dient op individuele basis te worden gemaakt, waarbij patiëntkenmerken en de wensen en voorkeuren van de patiënt een belangrijke rol spelen.

4.2 Eindconclusie

Guselkumab voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van kinderen en adolescenten met ernstige tot matige plaque psoriasis. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van etanercept. Gezien de vergelijkbare effectiviteit en veiligheid van etanercept met de reeds beschikbare biologicals, concludeert het Zorginstituut dat guselkumab ook een gelijke waarde heeft ten opzichte van de andere biologicals, adalimumab, ustekinumab, secukinumab en ixekizumab.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Guselkumab is een optie als inductie- of onderhoudsbehandeling voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis, indien foto(chemo)therapie en conventionele systemische behandelingen ontoereikend of gecontra-indiceerd zijn, of niet worden verdragen. Zie voor meer informatie de NVDV-richtlijn Psoriasis.

5.2 Nieuw advies

Guselkumab is een optie als inductie- of onderhoudsbehandeling voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis, indien foto(chemo)therapie en conventionele systemische behandelingen ontoereikend of gecontra-indiceerd zijn, of niet worden verdragen. Zie voor meer informatie de NVDV-richtlijn Psoriasis.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

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

(guselkumab OR Tremfya) AND ((ixekizumab OR Taltz) OR (secukinumab OR Cosentyx) OR (etanercept OR Enbrel) OR (adalimumab OR Humira) OR (ustekinumab OR Stelara)) AND "plaque psoriasis" AND pediatric

Hits: 2

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
PROTOSTAR; Prajapati et al. ^[15]	Fase III, multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek. Deel 1: RCT met open-label etanercept-referentiearm. Deel 2: open-label, single-arm. Gemiddelde follow-up: Deel 1: – Placebogecontroleerde periode: 16,4 weken (guselkumab) vs. 16,3 weken (placebo). – Cross-over, withdrawal, retreatment periode: 31,7-50,1 weken. Deel 2: 50,8 weken.	120 patiënten, verdeeld over twee delen: Deel 1: – Guselkumab: n=41; – Etanercept: n=26; – Placebo: n=25 Deel 2: n=28 (open-label guselkumab)	Leeftijd: 6 t/m 17 jaar; matige tot ernstige plaque psoriasis voor minimaal zes maanden. Verdere kenmerken: IGA-score ≥ 3, PASI ≥ 12, BSA $\geq 10\%$, met minimaal één van de volgende kenmerken: a) zeer dikke laesies, b) betrokkenheid van hoofd, genitaal, of handen/voeten, c) PASI ≥ 20, BSA $>20\%$, of IGA 4.	Interventie: guselkumab Controle: placebo (dubbelblind; formele vergelijking) Referentie: etanercept (open-label)	Primair: IGA 0/1 PASI 75 Secundair: PASI 90 PASI 100 IGA 0 CDLQI	– Etanercept was open-label; effectbeoordelaars wel geblindeerd. – Etanerceptarm niet gepowerd voor vergelijking met guselkumab; geen formele vergelijking/relatieve effectmaten berekend of gerapporteerd. – Deel 2 open-label, single-arm. – Kleine studiepopulatie, met name 6 t/m 11 jaar (n=10 per arm).

Afkortingen: RCT = gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek; IGA = *Investigator's Global Assessment*, PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*; BSA = *body surface area* (lichaamsoppervlak); CDLQI = *Children's Dermatology Life Quality Index*.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
nvt	

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2026	Samenvatting van de productkenmerken guselkumab ^[1]
EMA / CBG	2025	European Public Assessment Report (EPAR) guselkumab ^[19]
EMA / CBG	2025	Samenvatting van de productkenmerken etanercept ^[18]
EMA / CBG	2008	European Public Assessment Report (EPAR) etanercept ^[17]
NVDV	2025	Richtlijn 'Psoriasis'. Het hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen' komt uit 2018; voor informatie over biologics wordt verwezen naar het hoofdstuk 'Biologics voor kinderen en adolescenten', gepubliceerd in 2025. ^[6]
NHG	2025	NHG-Standaard Psoriasis ^[23]
CHMP	2004	Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis ^[7]

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	PROTOSTAR ^[15]			
	Studiedeel 1		Studiedeel 2	
	Guselkumab (n=41)	Open-label etanercept (n=26)	Placebo (n=25)	Open-label guselkumab (n=28)
Demografische kenmerken				
Leeftijd (jaren), gemiddelde (SD)	13,4 (2,9)	12,5 (3,3)	12,4 (3,6)	15,1 (1,6)
≥ 12 tot < 18	31 (76)	16 (62)	15 (60)	28 (100)
≥ 6 tot < 12	10 (24)	10 (38)	10 (40)	0
Geslacht				
Man	24 (58)	15 (58)	12 (48)	17 (61)
Vrouw	17 (41)	11 (42)	13 (52)	11 (39)
Ras				
Aziatisch	1 (2)	2 (8)	1 (4)	0
Zwart	1 (2)	1 (4)	2 (8)	0
Meerdere	1 (2)	1 (4)	0	0
Wit	36 (88)	22 (85)	20 (80)	28 (100)
Overig ⁿ	2 (5)	0	1 (4)	0
Onbekend	0	0	1 (4)	0
Gewicht (kg), gemiddelde (SD)	59,4 (20,3)	56,4 (19,2)	54,6 (24,8)	68,4 (17,3)
BMI (kg m ⁻²), gemiddelde (SD)	22,0 (5,0)	22,6 (5,2)	22,6 (7,8)	23,1 (4,6)

Ziektekenmerken

Leeftijd bij diagnose (jaren), gemiddelde (SD)	8,6 (4,0)	8,0 (4,6)	8,2 (3,9)	9,1 (3,9)
Ziekte duur bij diagnose (jaren), gemiddelde (SD)	5,0 (3,1)	4,8 (3,6)	4,5 (2,9)	6,2 (3,1)
BSA-betrokkenheid (%), gemiddelde (SD)	25,9 (16,8)	22,7 (10,4)	23,4 (9,8)	28,8 (14,1)
IGA-score (0-4)				
Matig (3)	31 (76)	21 (81)	20 (80)	15 (54)
Ernstig (4)	10 (24)	5 (19)	5 (20)	13 (46)
PASI-score (0-72), gemiddelde (SD)	19,9 (7,0)	17,9 (5,9)	18,0 (4,4)	21,2 (8,5)
Artritis psoriatica	2 (5)	0	1 (4)	0
CDLQI-score (0-30), gemiddelde (SD)	9,4 (6,99)	9,6 (6,56)	9,3 (6,57)	8,3 (7,27)
FDLQI-score (0-30), gemiddelde (SD)	10,4 (7,02)	10,5 (5,36)	10,0 (6,77)	10,1 (7,18)
Eerdere behandelingen				
Topische therapie	41 (100)	26 (100)	25 (100)	28 (100)
Lichttherapie ^b	15 (37)	10 (38)	4 (16)	7 (25)
Niet-biologische of biologische systemische therapie ^{c,d}	16 (39)	12 (46)	8 (32)	14 (50)
Niet-biologische systemische therapie ^c	14 (34)	8 (31)	7 (28)	13 (46)
Biologische systemische therapie ^d	4 (10)	4 (15)	1 (4)	4 (14)

Gegevens zijn weergegeven als n (%), tenzij anders vermeld.

Afkortingen: BMI, *body mass index* (lichaamsmassa-index); BSA, *body surface area* (lichaamsoppervlak); CDLQI, *Children's Dermatology Life Quality Index*; FDLQI, *Family Dermatology Life Quality Index*; IGA, *Investigator Global Assessment*; PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*

^aPatiënten konden in een vrij invulveld nadere details over hun ras opgeven. Deze antwoorden zijn gecategoriseerd als 'Overig' en omvatten Filipijns, Hispanic/Latino en Marokkaans.

^bOmvat psoraleen + ultraviolet A (PUVA) en ultraviolet B.

^cOmvat PUVA, methotrexaat, ciclosporine, acitretine, apremilast en tofacitinib.

^dOmvat infliximab, alefacept, efalizumab, ustekinumab, briakinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab of adalimumab.

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): PASI, IGA, Stakers	Blinding of outcome assessment (detection bias): SAE's	Blinding of outcome assessment (detection bias): KvL (CDLQI)	Incomplete outcome data (attrition bias): PASI, IGA, Stakers	Incomplete outcome data (attrition bias): KvL (CDLQI), SAE's	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
PROTOSTAR	+	+	?	+	?	+	+	?	+	+

Toelichting:

- *Blinding of participants and personnel*: In deel 1 van PROTOSTAR waren guselkumab en placebo dubbelblind, maar etanercept was open-label. Het risico op bias is onduidelijk. Deel 2 van de PROTOSTAR studie was volledig open-label.
- *Blinding of outcome assessment*: verschilt per uitkomstmaat; laag voor PASI/IGA/stakers (geblindeerde beoordelaar), onduidelijk voor SAE's (niet-geblindeerde melding), hoog voor kwaliteit van leven (zelfrapportage zonder blinding).
- *Incomplete outcome data*: laag voor PASI/IGA/stakers, dankzij non-responder-imputatie en vooraf gespecificeerde sensitiviteitsanalyses. Onduidelijk voor SAE's, omdat geen formele imputatiemethode is beschreven voor ontbrekende veiligheidsdata. Ook onduidelijk voor kwaliteit van leven (CDLQI): ontbrekende metingen werden niet geïmputeerd, en het gebruikte statistische model (MMRM) veronderstelt dat data willekeurig ontbreken.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Tremfya®. 2026. Geraadpleegd op 10 augustus 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>.
2. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 23 april 2025, kenmerk 4093484-1081680-GMT, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis op guselkumab en linvoseltamab en een technische wijziging. Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden, 2025 via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2025-15098.html>
3. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel guselkumab (Tremfya®) voor colitis ulcerosa. 2025. Geraadpleegd op 10 augustus 2026 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/07/07/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-guselkumab-tremfya-voor-colitis-ulcerosa>.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel guselkumab (Tremfya®) voor de ziekte van Crohn. 2025. Geraadpleegd op 10 augustus 2026 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/08/20/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-guselkumab-bij-crohn>.
5. Ben-Anaya N, Augustin M, Speth F, et al. Systemic Therapy of Psoriasis in Children-Proposal of an Algorithm for Interdisciplinary Teamwork. J Clin Med 2024; 13 via 10.3390/jcm13216307.
6. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Psoriasis. Biologics voor kinderen en adolescenten. 2025. Geraadpleegd op 7 juli 2026 via https://richtlijnen database.nl/richtlijn/psoriasis/psoriasis_bij_kinderen.html.
7. Committee for Medical Products of Human Use. Guideline on Clinical Investigations of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. 2005. Geraadpleegd op 13 juli 2026 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf.
8. Radboud UMC. Psoriasis bij kinderen. 2026. Geraadpleegd op 7 juli 2026 via <https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/aandoeningen/p/psoriasis-bij-kinderen>.
9. Sticherling M, McPherson T, de Lucas Laguna R, et al. Patient Characteristics and Treatment Patterns in European Pediatric Patients with Psoriasis: A Real-World, Cross-Sectional Study. Dermatol Ther (Heidelb) 2022; 12: 1793-808. via 10.1007/s13555-022-00761-7.
10. Psoriasis Patienten Nederland. Statistiek. 2021. Geraadpleegd op 13 juli 2026 via <https://www.psoriasispatientennederland.nl/wat-is-psoriasis?view=article&id=130:statistiek&catid=46>.
11. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. BMJ 2020; 369: m1590. via 10.1136/bmj.m1590.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review Report: Guselkumab (Tremfya): (Janssen Inc.): Indication: For the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. Appendix 5, Validity of Outcome Measures. 2018. Geraadpleegd op 10 augustus 2026 via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534046/>.
13. Cardiff University. Children's Dermatology Life Quality Index. Geraadpleegd op 10 augustus 2026 via <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/childrens-dermatology-life-quality-index>.
14. Basra MKA, 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. via 10.1159/000365390.
15. Prajapati VH, Seyger MMB, Wilsmann-Theis D, et al. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients: results of the phase III randomized placebo-controlled PROTOSTAR study. Br J Dermatol 2025; 192: 618-28. via 10.1093/bjd/ljae502.
16. MedCalc. Relative Risk Calculator. 2026. Geraadpleegd op 18 augustus 2026 via https://www.medcalc.org/en/calc/relative_risk.php.
17. European Medicines Agency. EPAR etanercept (Enbrel®). 2008. Geraadpleegd op 10 augustus 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>.
18. European Medicines Agency. SmPC Enbrel®. 2025. Geraadpleegd op 10 augustus 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel>.

19. European Medicines Agency. EPAR guselkumab (Tremfya®). 2025. Geraadpleegd op 10 augustus 2026 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>.
20. Aljalfan AA, Maniya MT, Sachedina D, et al. Biologics for treatment of paediatric plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2026; 40: 597-609. via 10.1111/jdv.70084.
21. Apotheek.nl. guselkumab. 2026. Geraadpleegd op 5 augustus 2026 via <https://www.apotheek.nl/medicijnen/guselkumab>.
22. Apotheek.nl. etanercept. 2026. Geraadpleegd op 5 augustus 2026 via <https://www.apotheek.nl/medicijnen/etanercept>.
23. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Psoriasis. 2025 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/psoriasis>