

Hurtig metodevurdering

Cosentyx (sekukinumab) –
behandling av plakkpsoriasis –
kost- nyttevurdering

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

09-09-2015

Statens legemiddelverk



FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)



OPPSUMMERING

Bakgrunn

Cosentyx (sekukinumab) er et nytt legemiddel til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. Om lag 2400 pasienter er aktuelle for behandling med et av de biologiske legemidlene for plakkpsoriasis hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet

En nasjonal faglig retningslinje stiller krav til sykdomsaktivitet, varighet av sykdommen og tidligere behandling for bruk av biologiske legemidler ved plakkpsoriasis. Behandling med sekukinumab vil derfor være avgrenset til pasienter med moderat til alvorlig sykdom.

Effekt og sikkerhet

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som hemmer interleukin 17A (IL-17A). Dette er et nytt prinsipp i behandling av psoriasis.

Sekukinumab er sammenlignet direkte med ustekinumab (Stelara) og etanercept (Enbrel) i kliniske studier. Sekukinumab viste bedre hudtilheling og tilsvarende bivirkninger sammenlignet med ustekinumab og etanercept. Over 70 % av pasientene fikk tilhelet eller nesten tilhelet hud etter 16 uker behandling med sekukinumab, sammenlignet med ca. 30 % for etanercept og 60 % for ustekinumab.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av sekukinumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag.

Sekukinumab har vist bedre effekt og har tilsvarende legemiddelkostnad som ustekinumab og etanercept. Legemiddelverket mener derfor at sekukinumab er et kostnadseffektivt alternativ.

Sekukinumab kan pga. mereffekten ha noe høyere pris enn ustekinumab og etanercept og fortsatt være kostnadseffektiv. Men hvor stor merkostnaden kan være, gir denne vurderingen ikke svar på. Dette fordi Novartis har valgt å kun sammenligne legemiddelkostnader.



INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 PSORIASIS	7
1.2 ALVORLIGHETSGRAD	7
1.3 BEHANDLING	8
1.3.1 <i>Behandling med sekukinumab (Cosentyx)</i>	8
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i>	9
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	10
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
2.1.1 <i>Utfallsmål</i>	12
2.1.2 <i>Beskrivelse av studier</i>	12
2.2 HELSERELATERT LIVSKVALITET	16
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	16
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO)	16
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN	17
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	18
4.1 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	20
4.2 OPPSUMMERING	21
5 DISKUSJON	21
6 BUDSJETTKONSEKVENSER	21
REFERANSER	24



LOGG

Bestilling:	ID-nr 2015_004: Cosentyx (sekukinumab) – behandling av plakkpsoriasis – kost- nyttevurdering	
Forslagstiller:	Helsedirektoratet	
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS	
Preparat:	Cosentyx	
Virkestoff:	sekukinumab	
Indikasjon:	Cosentyx er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	
ATC-nr:	L04AC10	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	163 dager
	Rapport ferdigstilt:	09-09-2015
	Utredere:	Kirsti Hjelme og David Mwaura
	Kliniske eksperter:	Nils-Jørgen Mørk Clara Gram Gjesdal Ragnhild Telnes
	<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	



ORDLISTE

BSA	Body Surface Area, refererer til utbredelse av psoriasis i prosent av hele kroppsoverflaten
DLQI	The Dermatology Life Quality Index, indeks som brukes for å vurdere helserelatert livskvalitet ved hudsykdommer.
IGA	Investigator's Global Assessment, instrument for undersøkers vurdering av pasientens alvorlighetsgrad
ITT	Intention – to – treat
NOK	Norske kroner
PASI	Psoriasis Area and Severity Index, klinisk skåringssystem som blir brukt for å fastslå utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
RCT	Randomisert kontrollert studie



1 BAKGRUNN

1.1 Psoriasis

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Mest typisk angripes ryggen og strekksidene på albuer og knær. Men utslettet kan finnes overalt på huden, inkludert hodebunn, negler, ører og kjønnsorganer. Utslettet kan forekomme i store, sammenhengende områder, som mindre flekker eller som små, spredte "knopper". De fleste har også kløe.

Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene.

Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som halsinfeksjon med betahemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, litium og klorokin) kan utløse sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress.

1.2 Alvorlighetsgrad

Psoriasis kan oppleves som veldig stigmatiserende, men de færreste blir så hardt angrepet at det går ut over arbeidsevne eller muligheter til å fungere i det daglige. Leddsymptomer og alvorlig hånd- og fotpsoriasis kan påvirke arbeidsevnen.

Det er en Nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen dermatologi (1). I retningslinjen stilles det krav til sykdomsaktivitet, varighet av sykdommen og tidligere behandling for bruk av biologiske legemidler ved plakkpsoriasis

- Krav til sykdomsaktivitet:
 - PASI (Psoriasis Area and Severity Index)¹ >10
 - BSA (Body Surface Area)² >10 %
 - DLQI (The Dermatology Life Quality Index)³ >10
 - aktiv psoriasis i minst 6 måneder.
- Krav til tidligere gjennomført behandling:
 - Lysbehandling (UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA) i minst 3 måneder
 - acitretin i adekvat dose i minst 3 måneder
 - metotreksat i adekvat dose i minst 3 måneder.

Behandling med sekukinumab vil derfor være avgrenset til pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

¹ PASI - klinisk skåringssystem som blir brukt for å fastslå utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis

² BSA - utbredelse av psoriasis i prosent av hele kroppsoverflaten

³ DLQI - indeks som brukes for å vurdere helserelatert livskvalitet ved hudsykdommer



1.3 Behandling

Lokalbehandling er tilstrekkelig for de fleste. Egenbehandling med oppbløtende fuktighetskrem og skjellfjerning med salisylsyre er viktig. For å dempe inflammasjon brukes topikale kortikosteroider gruppe III-IV og vitamin D-analoger. Lysbehandling er vanligvis neste steg.

Systemisk behandling med metotreksat, acitretin eller ciklosporin vurderes ved dårlig effekt av lokalbehandling og ved kraftig, utbredt psoriasis.

Biologiske betennelsesdempende legemidler (etanercept, adalimumab, infliksimab, ustekinumab og sekukinumab) er godkjent til behandling av voksne med moderat til alvorlig psoriasis som ikke har respondert på annen systemisk behandling, se kapittel 1.3.3.

1.3.1 Behandling med sekukinumab (Cosentyx)

Indikasjon

Godkjent indikasjon i preparatomtalen for sekukinumab er behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling.

De nasjonale faglige retningslinjene setter imidlertid strengere krav til sykdomsaktivitet og tidligere behandling for bruk av biologiske legemidler ved psoriasis, se kapittel 1.3.2.

Virkningsmekanisme

Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som hemmer interleukin 17A (IL-17A). IL-17A er et naturlig forekommende cytokin som er involvert i vanlige betennelses- og immunresponser. IL-17A er oppregulert i affisert hud hos pasienter med plakkpsoriasis. Ved å binde seg til og blokkere IL-17A, vil sekukinumab redusere immunaktiviteten og dermed symptomer som rødhet, hudfortykkelse og flassing ved plakkpsoriasis.

Hemming av IL-17A er et nytt prinsipp i behandling av psoriasis.

Dosering

Anbefalt dose er 300 mg. Behandlingen innledes med ukentlige doseringer i ukene 0, 1, 2 og 3, og etterfølges av månedlig vedlikeholdsdoseringer fra uke 4. Hver dose på 300 mg gis som to subkutane injeksjoner på 150 mg.

Pasienter som har fått opplæring i subkutan injeksjonsteknikk, kan injisere sekukinumab selv. Sekukinumab finnes i ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn.



Bivirkninger

Sekukinumab kan øke risikoen for infeksjoner. De hyppigste rapporterte bivirkningene er øvre luftveisinfeksjoner (hyppigst nasofaryngitt, rhinitt). Andre vanlige bivirkninger er munnherpes, rennende nese, diaré og urticaria. Sekukinumab har vist en økning av candidainfeksjoner, noe som er forventet pga. virkningsmekanismen.

Det vises til preparatomtalen for utfyllende informasjon (2).

1.3.2 Behandlingsretningslinjer

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi gir anbefalinger om forskrivning, kriterier for bruk av biologiske legemidler, aktuelle kontraindikasjoner mot behandling, oppfølging av pasienter under behandling og avslutning av behandling (1).

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i dermatologi. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i dermatologi. Vedtak om forskrivning skal baseres på skriftlig dokumentasjon av pasientens sykehistorie, tidligere gjennomgått behandling og aktuell tilstand.

Krav til sykdomsaktivitet ved plakkpsoriasis er PASI >10, BSA >10 %, DLQI >10 og aktiv psoriasis i minst 6 måneder.

Krav til tidligere gjennomført behandling ved plakkpsoriasis er minst 3 måneders behandling med UV-B, UV-B-TL 01 eller PUVA, minst 3 måneders behandling med acitretin i adekvat dose og minst 3 måneders behandling med metotreksat i adekvat dose.

Pasienten må være uten klare kontraindikasjoner, og skal kontrolleres regelmessig under pågående behandling med tanke på forekomst av behandlingsrelaterte komplikasjoner. De vesentligste kontraindikasjoner som det skal tas hensyn til er: infeksjoner, malignitet, multippel sklerose, hjertesvikt og tidligere alvorlig reaksjon på samme biologiske legemiddel.

Alle pasienter skal under behandling med biologiske legemidler kontrolleres regelmessig av spesialist. Pasienter med plakkpsoriasis som etter 3 måneder behandling ikke har oppnådd en forbedring i PASI på minst 50 % fra baseline (eller i % BSA hvis PASI ikke er tilgjengelig) og en forbedring i DLQI på minst 5 poeng, bør som hovedregel skifte til annen behandling. Hvis en observerer et tydelig effekttap under langtidsbehandling (lenger enn 3 måneder) bør en vurdere å seponere biologisk legemiddel.

Retningslinjen er under revisjon og denne forventes ferdig i 2016.



1.3.3 Behandlingsalternativer

Biologiske legemidler med godkjent indikasjon for plakkpsoriasis er vist i tabellen under.

Tabell 1 Biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis.

Virkningsmekanisme	Virkestoff	Handelsnavn	Administrasjon
TNF hemmer	infliksimumab	Remsima, Remicade, Inflectra	Infusjon
TNF hemmer	etanercept	Enbrel	Injeksjon, pasientadministrert
TNF hemmer	adalimumab	Humira	Injeksjon, pasientadministrert
IL-12/IL-23 hemmer	ustekinumab	Stelara	Injeksjon, pasientadministrert
IL-17A-hemmer	sekukinumab	Cosentyx	Injeksjon, pasientadministrert

Valg av legemiddel styres av det årlige LIS-anbudet, der det billigste preparatet i utgangspunktet har blitt satt som førstevalg (3).

Ved utgangen av 2014 var ustekinumab det mest brukte biologiske legemidlet for psoriasis med en estimert pasientandel på 38 %, mens etanercept, adalimumab og infliksimumab hadde estimerte pasientandeler på henholdsvis 32 %, 22 % og 8 %⁴. Ustekinumab er det legemidlet som øker mest i denne gruppen.

Ifølge kliniske eksperter antas sekukinumab i hovedsak å være et alternativ til de andre pasientadministrerte biologiske legemidlene. Av disse er ustekinumab (Stelara) og etanercept (Enbrel) de mest brukte. Det forventes ikke at sekukinumab vil erstatte legemidlene til infusjon (infliksimumab) i særlig grad.

Legemiddelverket mener derfor at ustekinumab og etanercept er relevante sammenligninger i vurderingen av om sekukinumab er kostnadseffektiv behandling.

Ustekinumab (Stelara) er et monoklonalt antistoff som hemmer IL-12 og IL-23. Ustekinumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som ikke responderer på, har en kontraindikasjon mot eller ikke tåler annen systemisk behandling inkludert ciklosporin, metotreksat eller PUVA.

Etanercept (Enbrel) er en tumornekrosefaktor alfa (TNF-a)-hemmer. Etanercept er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke har respondert på eller er

⁴ Beregnet av Novartis. Basert på tall fra Norsk pasientregister og Reseptregisteret.



intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller PUVA, eller hvor slik behandling er kontraindisert. Etanercept er også indisert til behandling av barn og ungdom fra 6 års alder.

Ustekinumab (Stelara) har vist bedre effekt enn etanercept (Enbrel) i en direkte sammenlignende studie (4).

1.3.4 Pasientgrunnlag

Novartis har estimert at 1450 pasienter fikk behandling med biologiske legemidler for plakkpsoriasis ved utgangen av 2014. Estimater er basert på tall fra Norsk pasientregister og Reseptregisteret. Videre anslår Novartis at potensialet for behandling med biologiske legemidler er ca. 2400 pasienter. Dette estimatet støttes av kliniske eksperter.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 2 Oversikt over kliniske studier for sekukinumab

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
ERASURE (A2302)	(5, 6)	Moderat til alvorlig plakkpsoriasis ¹⁾ N = 738	sekukinumab 150 mg sekukinumab 300 mg	placebo
FIXTURE (A2303)	(5, 6)	Moderat til alvorlig plakkpsoriasis ¹⁾ N = 1306	sekukinumab 150 mg sekukinumab 300 mg	etanercept 50 mg placebo
SCULPTURE (A2304)	(6)	Moderat til alvorlig plakkpsoriasis ¹⁾ N = 966	Fast dosering sekukinumab 150 mg sekukinumab 300 mg	Behandling ved behov sekukinumab 150 mg sekukinumab 300 mg
STATURE (A2307)	(6)	Moderat til alvorlig plakkpsoriasis ¹⁾ "partial responder" fra studie A2304 N = 43	sekukinumab 300 mg s.c.	sekukinumab 10 mg/kg i.v.
FEATURE (A2308)	(6, 7)	Moderat til alvorlig plakkpsoriasis ¹⁾ N = 171	Ferdigfylt sprøyte sekukinumab 150 mg sekukinumab 300 mg	placebo
JUNCTURE (A2309)	(6, 8)	Moderat til alvorlig plakkpsoriasis ¹⁾	Ferdigfylt penn sekukinumab 150 mg	placebo



		N = 182	sekukinumab 300 mg	
CLEAR (A2317)	(9)	Moderat til alvorlig plakkpsoriasis ¹⁾	sekukinumab 300 mg	ustekinumab 45 mg ustekinumab 90 mg
		N = 676		

- 1) Moderat til alvorlig plakkpsoriasis diagnostisert minst 6 måneder tidligere og definert som PASI-skår ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$ og mIGA ≥ 3 . Inkluderte pasienter var ikke tilstrekkelig kontrollert med topikal-, lys- og/eller systemisk behandling.

2.1.1 Utfallsmål

Følgende utfallsmål for effekt av behandlingen er brukt i studiene:

- PASI (Psoriasis Area and Severity) er et skåringsverktøy for å beskrive utbredelse og alvorlighetsgrad (rødhet, tykkelse, skjelling) av psoriasis. PASI kan variere fra 0 til 72. De kliniske studiene rapporterer hvor stor prosentreduksjon av PASI-skår som er oppnådd i løpet av behandlingstiden. PASI 75 betyr at pasienten har oppnådd en 75 % reduksjon av PASI-skåren etter behandling. PASI 50, PASI 90 og PASI 100 blir også brukt.
- IGA (Investigator's Global Assessment) mod 2011 er et instrument for undersøkernes vurdering av pasientens alvorlighetsgrad av psoriasis ved vurderingstidspunktet. Dette er en 5-poengsskala fra 0 (tilhelet) til 4 (alvorlig sykdom). Respons ved bruk av denne skalaen var i studiene definert som en IGA (mod 2011)-skår på 0 (tilhelet) eller 1 (nesten tilhelet) og i tillegg en reduksjon fra baseline på minst 2 poeng.

2.1.2 Beskrivelse av studier

Legemiddelverket mener at studiene FIXTURE og CLEAR er mest relevante for denne metodevurderingen. I disse studiene blir sekukinumab sammenlignet direkte med legemidler som er mye brukt i norsk klinisk praksis i dag, hhv. etanercept og ustekinumab. Det er også disse studiene som ligger til grunn for kostnadseffektivitetsvurderingen av sekukinumab.

FIXTURE: sekukinumab vs. etanercept

Tabell 3 Metode FIXTURE

FIXTURE (5, 6)	
Design	Randomisert, dobbeltblindet, dobbel dummy, parallelle grupper, multisenter Fase 3 52 uker
Pasientpopulasjon	≥ 18 år Moderat til alvorlig plakkpsoriasis diagnostisert minst 6 mnd. tidligere



	PASI-skår \geq 12, BSA \geq 10 %, IGA (mod 2011) \geq 3 Ikke tilstrekkelig kontrollert med topikal-, lys- og/eller systemisk behandling N = 1306
Intervensjon	sekukinumab 150 mg (n=327) sekukinumab 300 mg (n=327)
Komparatorer	etanercept 50 mg (n=326) placebo (n=326)
Primære utfallsmål	PASI 75 uke 12, superiority vs. placebo IGA (mod 2011) 0/1 uke 12, superiority vs. placebo
Sekundære utfallsmål	Ved uke 12: PASI 90, superiority vs. placebo PASI 75, superiority vs. etanercept PASI 75, non-inferiority vs. etanercept IGA (mod 2011) 0/1, superiority vs. etanercept Vedvarende respons uke 52, superiority vs. etanercept DLQI 0/1 uke 12 og uke 52 Bivirkninger

Resultater effekt

I FIXTURE ble det vist at sekukinumab hadde bedre effekt enn både etanercept og placebo for primære og sekundære utfallsmål. Median tid til PASI 50 var signifikant kortere for sekukinumab enn for etanercept, hhv. 3 uker og 7 uker, $p < 0,001$.

Tabell 4 Effekresultater fra FIXTURE

	sekukinumab 300 mg N = 323	etanercept N = 323	placebo N = 324
PASI 100			
uke 12	78 (24 %)	14 (4 %)	0 (0 %)
uke 16	119 (37 %)	24 (7 %)	-
uke 52	117 (36 %)	32 (10 %)	-
PASI 90			
uke 12	175 (54 %)	67 (21 %)	5 (1,5 %)
uke 16	234 (72 %)	101 (31 %)	-
uke 52	210 (65 %)	108 (33 %)	-
PASI 75			
uke 12 (primært endepunkt)	249 (77 %)*	142 (44 %)	16 (5 %)
uke 16	280 (87 %)	189 (59 %)	-
uke 52	254 (79 %)	179 (55 %)	-
IGA (mod 2011) 0/1			
uke 12 (primært endepunkt)	202 (63 %)*	88 (27 %)	9 (3 %)
uke 16	244 (76 %)	127 (39 %)	-
uke 52	219 (68 %)	120 (37 %)	-

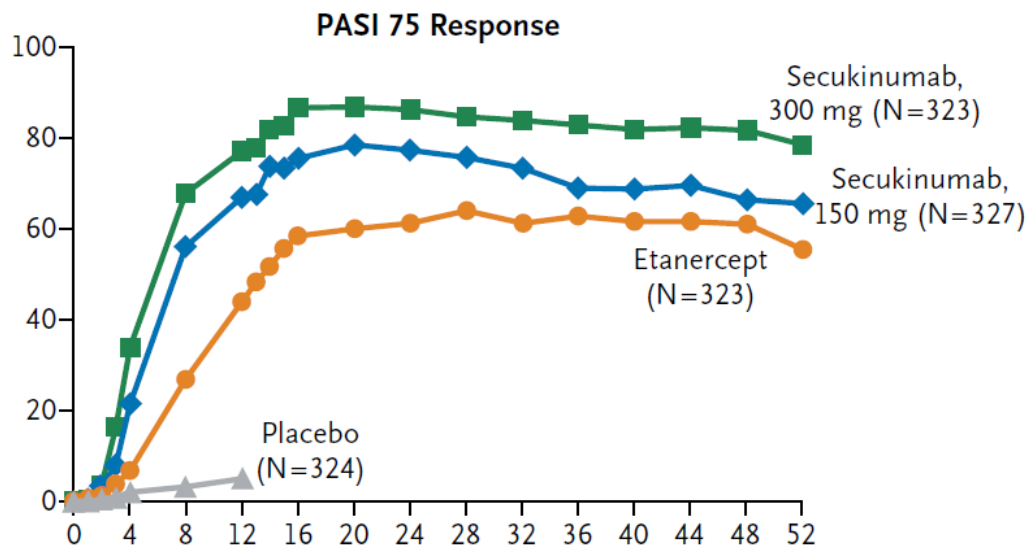
*P < 0,001 for sammenligningen med etanercept.



Respons ved uke 12 ble opprettholdt hos de fleste pasientene til uke 52, og var høyere for sekukinumab enn for etanercept.

Tabell 5 Respons over tid i FIXTURE

	sekukinumab 300 mg	etanercept
Opprettholdt PASI 75 uke 12-52	210/249 (84,3 %)	103/142 (72,5 %)
Opprettholdt IGA (mod 2011) 0/1 uke 12-52	161/202 (79,7 %)	50/88 (56,8 %)



Figur 1 Effekt over tid i FIXTURE. Andel pasienter (%) som oppnådde PASI 75 fra 0 til 52 uker med behandling.

Novartis har i løpet av vurderingen supplert med 2-årsdata for sekukinumab. De 995 pasientene som oppnådde PASI 75 i FIXTURE og ERASURE har blitt randomisert 2:1 til å fortsette med samme dose sekukinumab eller placebo. Av pasientene som fikk sekukinumab 300 mg var det 87,1 % av pasientene som ikke hadde fått tilbakefall etter 104 uker.

Resultater bivirkninger

FIXTURE viste tilsvarende forekomst av bivirkninger for sekukinumab og etanercept. Andelen pasienter som opplevde minst en bivirkning var 80,5 % for sekukinumab og 78,3 % for etanercept i løpet av hele studieperioden. De vanligste bivirkningene i sekukinumab-gruppen var nasofaryngitt, hodepine og diaré. Candidainfeksjoner var mer vanlig med sekukinumab enn med etanercept, 22 pasienter (4,7 %) som fikk sekukinumab 300 mg rapporterte mild eller moderat candidainfeksjon.



CLEAR: sekukinumab vs. ustekinumab

Tabell 6 Metode CLEAR

CLEAR (9)	
Design	Randomisert, dobbeltblindet, dobbel dummy, parallelle grupper, multisenter Fase 3b 52 uker
Pasientpopulasjon	≥18 år Moderat til alvorlig plakkpsoriasis diagnostisert minst 6 mnd. tidligere PASI-skår ≥ 12, BSA ≥ 10 %, IGA (mod 2011) ≥ 3 Ikke tilstrekkelig kontrollert med topikal-, lys- og/eller systemisk behandling N = 676
Intervensjon	Sekukinumab 300 mg
Komparator	Pasienter ≤ 100 kg: ustekinumab 45mg Pasienter > 100 kg: ustekinumab 90 mg
Primært utfallsmål	PASI 90 uke 16, superiority vs. ustekinumab
Sekundære utfallsmål	PASI 75 uke 4, superiority vs. ustekinumab PASI 90 uke52, superiority vs. ustekinumab PASI 75/90/100 IGA (mod 2011) 0/1 DLQI Bivirkninger

Resultater effekt

CLEAR-studien viste at sekukinumab hadde bedre effekt enn ustekinumab for det primære endepunktet PASI 90 etter 16 uker behandling. PASI 90 ble oppnådd av 79,0 % av pasientene som fikk sekukinumab og 57,6 % av pasientene som fikk ustekinumab etter 16 uker. Klinisk respons kom tidligere og var større med sekukinumab enn med ustekinumab.

Tabell 7 Effektnesultater fra CLEAR

	sekukinumab N = 334	ustekinumab N = 335	p-verdi
PASI 100			
uke 16	148 (44 %)	95 (28 %)	<0,0001
uke 4	14 (4 %)	3 (1 %)	0,0139
PASI 90			
uke 16 (primært endepunkt)	264 (79 %)	193 (58 %)	<0,0001
uke 4	70 (21 %)	18 (5 %)	<0,0001
PASI 75			
uke 16	311 (93 %)	277 (83 %)	0,0001
uke 4	167 (50 %)	69 (21 %)	<0,0001
IGA (mod 2011) 0/1			
uke 16	277 (83 %)	226 (68 %)	<0,0001

Studien er pågående. Resultater ved uke 52 vil komme senere.



Resultater bivirkninger

Sikkerhetsprofilen for sekukinumab var tilsvarende som for ustekinumab og i samsvar med pivotale fase 3-studier med sekukinumab. Andelen pasienter som opplevde minst en bivirkning var 64,2 % for sekukinumab og 58,3 % for ustekinumab. De vanligste bivirkningene var hodepine og nasofaryngitt. Insidensen av alvorlige bivirkninger var 3 % i begge grupper.

2.2 Helserelatert livskvalitet

I de kliniske studiene er helsereelatert livskvalitet målt bl.a. ved bruk av DLQI (the Dermatology Life Quality Index).

Sekukinumab ga en større forbedring i helsereelatert livskvalitet enn ustekinumab, etanercept og placebo i de kliniske studiene. I CLEAR var andel pasienter som oppnådde en DLQI-skår på 0/1 ved uke 16 statistisk signifikant høyere med sekukinumab (71,9 %) enn med ustekinumab (57,4 %). I FIXTURE var det 56,7 % i sekukinumab-gruppen (300 mg) og 34,5 % i etanercept-gruppen som oppnådde DLQI-skår 0/1 ved uke 12. Ved uke 52 var andelen 69,7 % for sekukinumab og 46,9 % for etanercept.

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO)⁵

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Krav til sykdomsaktivitet for pasienter som ble inkludert i sekukinumab-studiene samsvarer langt på vei med de kravene som stilles i den nasjonale faglige retningslinjen for biologisk behandling ved plakkpsoriasis. I retningslinjen er kravene PASI-skår >10, BSA >10 % og DLQI >10, mens inklusjonskriterier i studiene var PASI-skår \geq 12, BSA \geq 10 %, IGA (mod 2011) \geq 3. Ved baseline i FIXTURE hadde pasientene i gjennomsnitt PASI-skår 23,7, BSA 34,4 % og DLQI-skår 13,3 – 13,4. I CLEAR var gjennomsnittlig PASI-skår 21,7 og BSA 32,6 % ved baseline i sekukinumab-armen. I både retningslinjene og studiene er det i tillegg krav til at pasientene har hatt aktiv psoriasis i minst 6 måneder.

Det stilles imidlertid strengere krav til tidligere gjennomført behandling i retningslinjen enn i studiene. Retningslinjen krever at både lysbehandling, acitretin og metotrexat er prøvd i minst 3 måneder hver. Studiene inkluderte pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med topikal-, lys- og/eller systemisk behandling. I CLEAR og FIXTURE var det om lag 1/3 av pasientene som ikke hadde fått systemisk psoriasisbehandling tidligere. Det er usikkert hvordan dette eventuelt kan påvirke overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis. Kliniske eksperter sier at det kan vise seg å bli færre respondere i klinisk praksis enn vist i studiene, men at dette i så tilfelle vil gjelde både sekukinumab og ustekinumab/etanercept.

⁵ Patients, Intervention, Comparator, Outcome



Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Anbefalt dose sekukinumab i godkjent preparatomtale er 300 mg. Denne dosen er også brukt i studiene.

FIXTURE og andre fase 3-studier hadde også en behandlingsarm med sekukinumab 150 mg. Dosen på 300 mg har imidlertid vist bedre hudtilheling i alle studiene, og er derfor anbefalt dose.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Ustekinumab og etanercept vurderes å være relevante komparatorer for norsk klinisk praksis. Sekukinumab antas å delvis ville erstatte andre pasientadministrerte biologiske legemidler i klinisk praksis, herunder ustekinumab og etanercept som er de mest brukte i dag. Det er derfor en styrke ved dokumentasjonen at det er gjort studier der sekukinumab er sammenlignet direkte med hhv. ustekinumab og etanercept.

Dosering av ustekinumab og etanercept i studiene er i tråd med godkjente preparatomtaler,

Utfallsmål (O)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål for effekt i studiene. Både utfallsmål vurdert av utprøver og av pasient har blitt brukt. I retningslinje for klinisk utprøving av legemidler for psoriasis anbefaler Europeiske legemiddelmyndigheter å bruke to endepunkter for å vurdere effekt: en validert, standardisert global score (eks. PGA – Physician's Global Assessment) samtidig med PASI (10). Novartis har brukt en modifisert 5-punkts IGA-skala (IGA mod 2011) i stedet for 6-punkts skalaen PGA. IGA (mod 2011) har en strengere definisjon av «almost clear» enn PGA. Utfallsmålene PASI 75/PASI 90 og IGA (mod 2011) 0/1 vurderes å samsvare med klinisk relevant effekt.

DLQI er en indeks som er godt etablert for å vurdere helserelatert livskvalitet ved hudsykdommer.

Skjemaet er oversatt til norsk og validert på norske pasienter.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Det ble brukt sentral, skjult randomiseringsprosedyre. Behandlingsarmene i studiene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer, eks. utbredelse og alvorlighetsgrad av psoriasis og tidligere behandling. I CLEAR var det en liten forskjell i forekomst av psoriasisartritt mellom behandlingsarmene, hhv. 20,5 % sekukinumab-armen og 15,9 % i ustekinumab-armen.

Det var heller ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de ulike behandlingsarmene.

Blinding er ivaretatt ved dobbel dummy design i både CLEAR og FIXTURE siden sekukinumab og komparatorerne har ulike doseringsregimer.



Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål.

Lengste oppfølgingstid i de publiserte studiene er 52 uker. Toårsdata har nylig blitt offentliggjort og treårsdata vil komme i 2015. Det er derfor foreløpig lite kunnskap om i hvilken grad det vil være avtagende respons av sekukinumab hos noen pasienter slik det er for andre biologiske legemidler, pga. nøytraliserende antistoffer eller andre mekanismer.

Oppsummering:

Sekukinumab har i CLEAR og FIXTURE vist bedre hudtilheling ved psoriasis enn hhv. ustekinumab og etanercept. Studiene er gjennomført med god metodologi og liten risiko for bias.

Studiene inkluderte en andel pasienter som ikke hadde fått systemisk behandling tidligere. Foreløpig er det også sparsomt med langtidsdata som kan si noe om evt. avtagende effekt. Dette er forhold som kan bidra til at effekten i norsk klinisk praksis kan bli lavere enn det som ble vist i de kliniske studiene.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse der sekukinumab sammenlignes med ustekinumab. I tillegg er legemiddelkostnadene for sekukinumab sammenlignet med øvrige pasientadministrerte biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis.

CLEAR-studien viste at sekukinumab har bedre effekt og tilsvarende bivirkninger sammenlignet med ustekinumab.

Søker har sammenlignet legemiddelkostnadene mellom sekukinumab og ustekinumab. Andre kostnader vurderes å være tilsvarende for de to behandlingene, og er ikke tatt med i analysen.

Prissammenligningen er basert på LIS-avtaler for 2015 og «Regneark-TNF-BIO-2015-LM-Kostnader» er brukt i beregningene (3). Novartis har levert LIS-tilbud på sekukinumab for 2015.

For sekukinumab innledes behandlingen med ukentlige doseringer i ukene 0, 1, 2 og 3, og etterfølges av månedlig vedlikeholdsdoseringer fra uke 4. Ustekinumab gis i uke 0 og 4 ved oppstart, og deretter hver 12. uke. Begge legemidlene injiseres subkutant, og pasienter som har fått opplæring, kan injisere selv.

Tabell 8 Antall årlige doseringer for sekukinumab og ustekinumab. Kilde: Novartis

	Antall doseringer år 1	Antall doseringer påfølgende år
sekukinumab	15,08	12,00
ustekinumab	5,01	4,35

Hver dose sekukinumab er på 300 mg, og gis som to subkutane injeksjoner på 150 mg. For ustekinumab er anbefalt startdose 45 mg til pasienter med kroppsvekt \leq 100 kg, og 90 mg for pasienter med kroppsvekt $>$ 100 kg. Novartis viser til at salget av de to styrkene fordelt



seg 76 % av 45 mg og 24 % av 90 mg i 2014 (Kilde: Farmastat). I beregning av kostnaden for ustekinumab, har Novartis brukt et vektet gjennomsnitt av pris på 45 mg og 90 mg basert på denne salgsfordelingen.

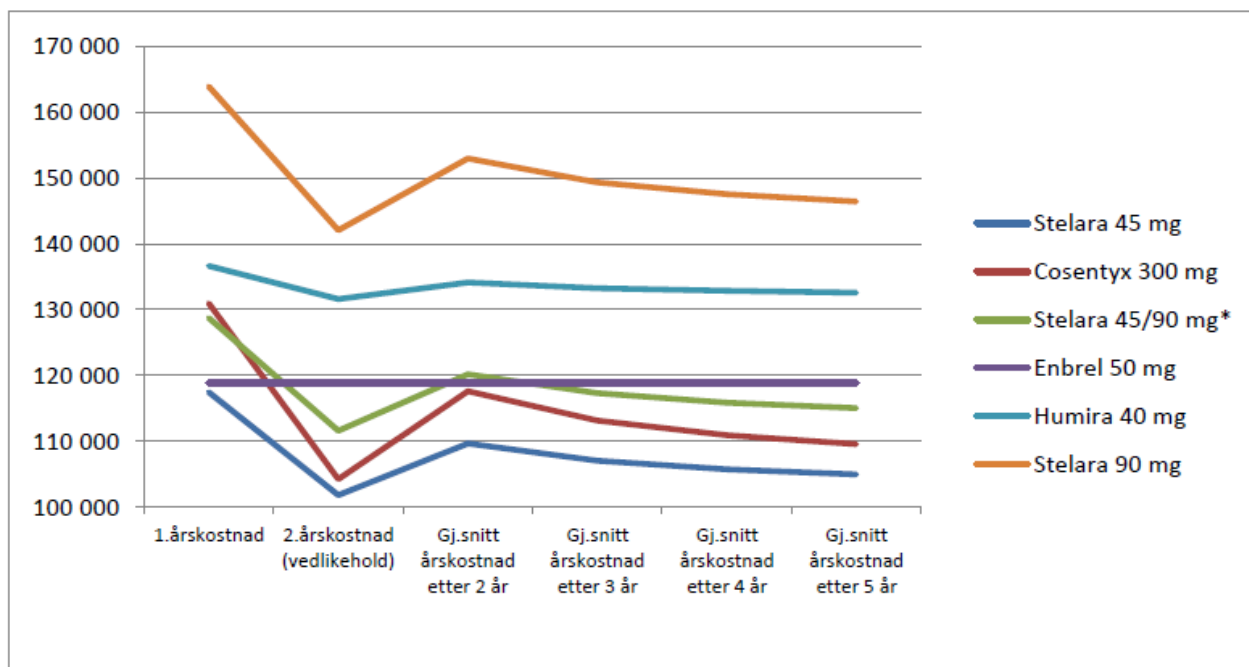
Tabell 9 Sammenligning av årskostnader for sekukinumab og ustekinumab. Kilde: Novartis

Legemiddel	Kostnad 1. år	Kostnad 2. år	Gjennomsnittlig årskostnad etter 2 år	Gjennomsnittlig årskostnad etter 3 år
sekukinumab 300 mg	130 986	104 237	117 611	113 153
ustekinumab 45 mg/90 mg	128 734	111 610	120 172	117 318

Denne sammenligningen viser at legemiddelkostnaden for sekukinumab er noe høyere enn for ustekinumab det første året, og deretter lavere i påfølgende behandlingsår.

Novartis har også sammenlignet årskostnader for sekukinumab og alle de pasientadministrerte biologiske legemidlene for plakkpsoriasis. Legemiddelkostnadene er basert på LIS-priser for 2015.

Figur 2 Sammenligning av årskostnader for pasientadministrerte biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis. Kilde: Novartis



Denne sammenligningen viser at gjennomsnittlig legemiddelkostnad for sekukinumab er enten lavere eller på nivå med gjennomsnittlig legemiddelkostnad for andre pasientadministrerte biologiske legemidler til behandling av plakkpsoriasis.

Ifølge Novartis er dette et konservativt anslag da de har brukt billigste årskostnad for etanercept. Novartis argumenterer med at den reelle årskostnaden for etanercept er høyere



siden en stor andel av pasientene må ha dobbel dosering de første 12 ukene og/eller høyere vedlikeholdsdosering enn standard doseringsanbefaling i preparatomtalen.

4.1 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Analysemetode

Det er vist i direkte sammenlignende studier (CLEAR, FIXTURE) at sekukinumab har bedre effekt og tilsvarende bivirkningsprofil som ustekinumab og etanercept. I tillegg er gjennomsnittlig legemiddelkostnad for sekukinumab ikke høyere enn for ustekinumab og etanercept. På dette grunnlaget mener Legemiddelverket at en kostnadsminimeringsanalyse er tilstrekkelig for å vurdere at sekukinumab er kostnadseffektiv behandling.

Denne analysemetoden kan imidlertid ha begrenset nytteverdi i påfølgende LIS-anbud. Sekukinumab kan pga. mereffekten ha noe høyere pris enn ustekinumab og etanercept og fortsatt være kostnadseffektiv. Men hvor stor merkostnaden kan være, gir denne vurderingen ikke svar på. Dette ville kreve en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

Med dette har Novartis derfor dokumentert at sekukinumab er et kostnadseffektivt alternativ kun hvis prisen på sekukinumab er på samme nivå eller lavere enn for hhv. ustekinumab og etanercept.

Administrasjonskostnader

Sekukinumab doseres hyppigere enn ustekinumab, både ved oppstart og vedlikeholdsbehandling (se Tabell 8). Dette er en ulempe ved sekukinumab som ikke er tatt med i beregningene. Ifølge kliniske eksperter kan de fleste pasientene administrere disse legemidlene selv. Et fåtall pasienter kan trenge hjelp av helsepersonell (fastlege, hjemmesykepleie) til å sette sprøytene. Administrasjon av legemidlene kan derfor være forbundet med kostnader for helsepersonell, tidsbruk for pasienten (reisetid, behandlingstid) og eventuelt ubehag for pasienten ved sprøytetikk. Selv om slike kostnader vil være høyere for sekukinumab enn for ustekinumab, vurderer Legemiddelverket at dette ikke vil påvirke kostnadseffektiviteten av sekukinumab i vesentlig grad. Administrasjonskostnadene vil være små sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Pasientvekt

Sekukinumab gis i samme dose (300 mg) til alle pasienter, uavhengig av pasientvekt. For ustekinumab er anbefalt dose 45 mg til pasienter med kroppsvekt ≤ 100 kg, og 90 mg for pasienter med kroppsvekt > 100 kg. Legemiddelkostnaden er lavere for 45 mg enn for 90 mg. For pasienter ≤ 100 kg vil ustekinumab derfor være et billigere alternativ enn sekukinumab. Men om ustekinumab vil være et *kostnadseffektivt* alternativ til denne pasientgruppen er likevel ikke kjent da effekten også er dårligere enn for sekukinumab. Legemiddelverket har imidlertid ikke bedt Novartis om å analysere dette. Legemiddelverket er enig med Novartis i at kostnadseffektivitetsvurderingen av sekukinumab gjøres for en «gjennomsnittspasient». I beregning av legemiddelkostnaden for ustekinumab, har Novartis brukt et vektet gjennomsnitt av pris på 45 mg og 90 mg basert på salgsfordelingen mellom



styrkene i 2014. Legemiddelverket ser at salgstall per juli 2015 viser omtrent samme fordeling.

4.2 Oppsummering

Sekukinumab har vist bedre effekt og har tilsvarende legemiddelkostnad som ustekinumab og etanercept. Legemiddelverket mener derfor at sekukinumab er et kostnadseffektivt alternativ.

5 DISKUSJON

Behandling av plakkpsoriasis med biologiske legemidler er avgrenset til pasienter med moderat til alvorlig sykdom. I den nasjonale faglige retningslinjen stilles det krav til sykdomsaktivitet, varighet av sykdommen og tidligere behandling.

Sekukinumab har vist en klinisk relevant hudtilheling for pasienter med moderat til alvorlig psoriasis. I de direkte sammenlignende studiene CLEAR og FIXTURE har sekukinumab vist bedre effekt og tilsvarende bivirkninger som hhv. ustekinumab og etanercept. Dokumentasjon for effekt bygger på kliniske data fra randomiserte kontrollerte studier med god metodologisk kvalitet.

Novartis har valgt å bruke en kostnadsminimeringsanalyse for å dokumentere kostnadseffektiviteten av sekukinumab i behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Novartis har dermed kun dokumentert at sekukinumab er et kostnadseffektivt alternativ hvis prisen på sekukinumab er på samme nivå eller lavere enn for hhv. ustekinumab og etanercept.

Denne analysen kan derfor ha begrenset nytteverdi i påfølgende LIS-anbud.

6 BUDSJETT-KONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring er basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

Under presenteres budsjettestimat fra Novartis. Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at sekukinumab kommer til å fortrenge ustekinumab og TNF-hemmere i større grad enn det som er estimert av Novartis.



Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med sekukinumab i de første fem årene er presentert i tabellene under.

Tabell 10 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med sekukinumab den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
sekukinumab	50	90	160	300	450
ustekinumab 45mg/90mg	700	860	990	1050	1100
TNF-hemmere	900	890	880	860	840
Total populasjon	1650	1840	2030	2210	2390

Tabell 11 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med sekukinumab den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
sekukinumab	5	10	15	20	25
ustekinumab 45mg/90mg	745	940	1135	1330	1525
TNF-hemmere	900	890	880	860	840
Total populasjon	1650	1840	2030	2210	2390

Søker har benyttet en gjennomsnittlig årskostnad for 3 år i beregningen av utgifter.

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med sekukinumab ifølge disse forutsetningene er presentert i tabellen under.

Tabell 12 Totale forventet budsjettvirkning for alle alternative tiltak og sekukinumab ved plakkpsoriasis

	2015	2016	2017	2018	2019
Totale utgifter for spesialisthelsetjenesten for alle alternative tiltak om sekukinumab vedtas innført	87 780 250	111 077 250	134 249 300	157 129 800	179 968 650
Totale utgifter for spesialisthelsetjenesten for alle alternative tiltak om sekukinumab ikke innføres	87 967 675	111 410 450	134 853 225	158 296 000	181 738 775
Budsjettvirkning av anbefaling	-187 425	-333 200	-603 925	-1 166 200	-1 770 125



Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har Novartis estimert at å behandle aktuelle pasienter med sekukinumab vil ha en total årlig budsjettbesparelse på 1,8 mill NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Legemiddelverket mener dette er et konservativt anslag. Hvis sekukinumab i større grad fortrenger alternativene, vil besparelsen bli større. Budsjettberegningene er usikre og forenklete spesielt gitt at utviklingen i denne sykdomsgruppen forventes å endre seg årlig på grunn av LIS anbudspriser og anbefalinger samt kommende nye legemidler.

Statens legemiddelverk, 09-09-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef



REFERANSER

1. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. . Helsedirektoratet; Revidert utgave februar 2010; Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/664/Nasjonal-faglig-retningslinje-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi-IS-1478.pdf>.
2. Preparatomtale Cosentyx. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
3. LIS-anbud for TNF-hemmere og biologiske legemidler. 2015; Available from: <http://www.lisnorway.no/sider/tekst.asp?side=64>.
4. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(2):118-28.
5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *The New England journal of medicine*. 2014;371(4):326-38. Epub 2014/07/10.
6. Cosentyx: EPAR - Public assessment report. 2014; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf.
7. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *The British journal of dermatology*. 2015;172(2):484-93. Epub 2014/08/19.
8. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(6):1082-90. Epub 2014/09/23.
9. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015. Epub 2015/06/21.
10. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. EMA; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf.