

# Medicinrådets vurdering vedrørende osilodrostat til behandling af Cushings syndrom



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	23. november 2022
-------------------------	-------------------

<b>Dokumentnummer</b>	156646
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>7</b>
3.1	Cushings syndrom .....	7
3.2	Osilodrostat.....	9
3.3	Nuværende behandling .....	9
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>12</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	12
5.1.1	Litteratur .....	12
5.1.2	Databehandling og analyse.....	17
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	17
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	23
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	23
5.2.1	Litteratur .....	23
5.2.2	Databehandling og analyse.....	26
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	26
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	26
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	29
5.3	Klinisk spørgsmål 3.....	29
5.3.1	Litteratur .....	29
5.3.2	Databehandling og analyse.....	32
5.3.3	Evidensens kvalitet .....	33
5.3.4	Effektestimater og kategorier .....	33
5.3.5	Fagudvalgets konklusion.....	39
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>39</b>
6.1	Hypokortisolisme .....	39
6.2	Compliance .....	41
6.3	Behandlingsvarighed.....	41
6.4	Efterfølgende behandlingslinjer.....	42
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>42</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>43</b>



<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>46</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>48</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>49</b>
11.1	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	49

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. november 2022



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at værdien af osilodrostat til Cushings syndrom sammenlignet med ketoconazol, metyrapon og pasireotid ikke kan kategoriseres. Rådet vurderer dog, at behandling med osilodrostat samlet medfører, at flere patienter opnår normalisering af kortisol end ved behandling med ketoconazol, metyrapon og pasireotid.

Medicinrådet vurderer, at osilodrostat sammenlignet med pasireotid har en mere skånsom bivirkningsprofil, da risikoen for at udvikle type 2-diabetes er mindre blandt patienter, der modtager osilodrostat. På det nuværende datagrundlag er det ikke muligt at vurdere, om der er forskelle i bivirkninger mellem behandling med osilodrostat og hhv. ketoconazol og metyrapon.

Data for pasireotid og osilodrostat peger i retning af, at begge behandlinger øger livskvaliteten, men fagudvalget kan på det nuværende datagrundlag ikke vurdere, om der er en klinisk relevant forskel mellem behandlingerne. Der er ikke data for livskvalitet for behandling med ketoconazol og metyrapon, og effekten kan derfor ikke vurderes.

Vurderingerne er baseret på evidens af meget lav kvalitet.



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>ACTH:</b>	Adrenokortikotropt hormon
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>mUFC:</b>	<i>Mean Urinary Free Cortisol</i>
<b>ULN:</b>	<i>Upper Limit of Normal</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af osilodrostat til endogent Cushings syndrom er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Recordati. Medicinrådet modtog ansøgningen den 14. september 2022.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har osilodrostat sammenlignet med ketoconazol til voksne patienter med endogent Cushings syndrom?
2. Hvilken værdi har osilodrostat sammenlignet med metyrapon til voksne patienter med endogent Cushings syndrom?
3. Hvilken værdi har osilodrostat sammenlignet med pasireotid til voksne patienter med endogent Cushings syndrom?

### 3.1 Cushings syndrom

Cushings syndrom er den kliniske tilstand, som fremkommer, når kroppen gennem længere tid udsættes for forhøjede mængder af binyrebarkhormon (kortisol). Kortisol dannes i binyrebarken, og syntesen stimuleres af kortikotropin (adrenokortikotrop hormon (ACTH)), som dannes i hypofysen [1].

Cushings syndrom kan skyldes en øget produktion af kortisol fra binyrerne (endogent Cushings syndrom) eller opstå som følge af langvarig behandling med lægemidler, som indeholder binyrebarkhormon (eksogent Cushings syndrom).

Denne protokol omhandler udelukkende endogent Cushings syndrom. Endogent Cushings syndrom kan yderligere opdeles i to grupper:

- ACTH-afhængigt Cushings syndrom, som skyldes:
  - en ACTH-producerende svulst i hypofysen (kaldet Cushings sygdom) – ca. 75 % af patienterne  
*eller*
  - en ACTH-producerende svulst uden for hypofysen (ektopisk Cushings syndrom) – ca. 5 % af patienterne.
- ACTH-uafhængigt Cushings syndrom, som skyldes:
  - en autonom kortisolproduktion fra binyrebarken, som skyldes en godartet eller ondartet kortisolproducerende svulst i en eller begge binyrer – ca. 20 % af patienterne.

Kortisolreceptorer findes i det meste af kroppens væv, hvorfor symptombilledet hos patienterne er meget bredt, se Tabel 3-1.





**Tabel 3-1. Symptomer og kliniske fund ved Cushings syndrom [1]**

<b>Udseende</b>	Vægtøgning med især abdominal fedme, måneansigt, tyrenakke (buffalo hump), pletorisk udseende (tomatansigt), tynde ekstremiteter
<b>Hjerte/kar</b>	Forhøjet blodtryk forhøjet niveau af lipider og triglycerider, øget forekomst af type 2-diabetes, tromboemboliske episoder
<b>Kønsorganer</b>	Akne og hirsutisme (unormal hårvækst hos kvinder), blødningsforstyrrelser, impotens
<b>Muskler</b>	Nedsat muskelstyrke, muskelsvaghed og muskelsmerter
<b>Mentale</b>	Psykiske forstyrrelser fra let irritabilitet til depression, mani eller psykoser, generel utilpashed og kognitive problemer, træthed
<b>Hud</b>	Tynd og skrøbelig hud med blødningstendens og dårlig sårheling, tendens til perifere ødemer
<b>Skelet</b>	Smerter, knogleskørhed
<b>Andet</b>	Øget infektionstendens

De forskellige symptomer ved Cushings syndrom og medfølgende multiorgansygdomme skyldes det kronisk forhøjede kortisolniveau og i enkelte tilfælde co-produktion af androgener (mandlige kønshormoner) i binyrerne [2–6]. Insulinsekretion og -sensitivitet påvirkes i negativ retning med risiko for udvikling af type 2-diabetes [7], som sammen med dyslipidæmi (lipidforstyrrelser) og forhøjet blodtryk øger risikoen for alvorlig hjertekarsygdom og øget mortalitet [6]. Øget kortisolniveau er også en stærk prædikator for udvikling af knogleskørhed. Det skyldes, at det høje kortisolniveau både direkte og indirekte påvirker knogledensiteten ved blandt andet at hæmme genopbygning af knoglemasse [8]. Risikoen for infektioner øges også, idet kortisol har brede og potente immunsupprimerende effekter [9]. Symptomerne præsenterer sig gennem måneder til år, og der er stor variation både i udbredelse og alvorlighed hos de enkelte patienter.

Tilstanden er sjælden, og i Danmark er der ca. 20-30 nye tilfælde af endogent Cushings syndrom om året, men der er usikkerhed ved dette estimat. Tilstanden er hyppigst i 20-50 års-alderen og hyppigere hos kvinder end hos mænd. Der er stor forskel på, hvornår i sygdomsforløbet patienterne diagnosticeres, da sygdommen præsenterer sig individuelt, og de enkelte symptomer kan forveksles med andre sygdomme. Mistanke om Cushings syndrom opstår typisk på baggrund af mønstergenkendelse af symptomerne og hos personer med en atypisk klinisk præsentation (fx debut i ung alder) af flere af de kendte følgesygdomme [1].

Ubehandlet forværres sygdommen, og patienterne har høj dødelighed på grund af hjertekarsygdomme og den øgede risiko for infektioner. Prognosen hos patienterne er dog god, forudsat at behandlingen startes tidligt. Cushings syndrom har betydelig negativ effekt på patienternes livskvalitet, som skyldes både ændret udseende såvel som



kortisols indvirkning på psyken, og patienterne oplever ofte vedvarende psykiske senfølger, selv efter behandling er iværksat [1,10].

## 3.2 Osilodrostat

Osilodrostat er en kortisolsyntesehæmmer (adrenal steroidsyntesehæmmer). Det er en potent hæmmer af 11 $\beta$ -hydroxylase (CYP11B1), som er det enzym, der er ansvarlig for det sidste trin i syntesen af kortisol i binyrerne. CYP11B1-hæmning er forbundet med ophobning af forstadier til kortisol (11-deoxycortisol) og dermed en acceleration af adrenal syntese, herunder androgener (mandlige kønshormoner) [11]. Osilodrostat hæmmer også CYP11B2, som er ansvarlig for syntesen af aldosteron [12].

Osilodrostat findes som tabletter i styrkerne 1 mg, 5 mg og 10 mg. Den anbefalede startdosis er 2 mg osilodrostat to gange dagligt. Dosis kan titreres gradvist på baggrund af den enkelte patients respons og tolerance, med det mål at opnå normale kortisolniveauer. Den sædvanlige vedligeholdelsesdosis i kliniske studier varierer mellem 2 og 7 mg to gange dagligt. Den anbefalede maksimumdosis af osilodrostat er 30 mg to gange dagligt [13].

Osilodrostat har indikation til behandling af endogent Cushings syndrom hos voksne.

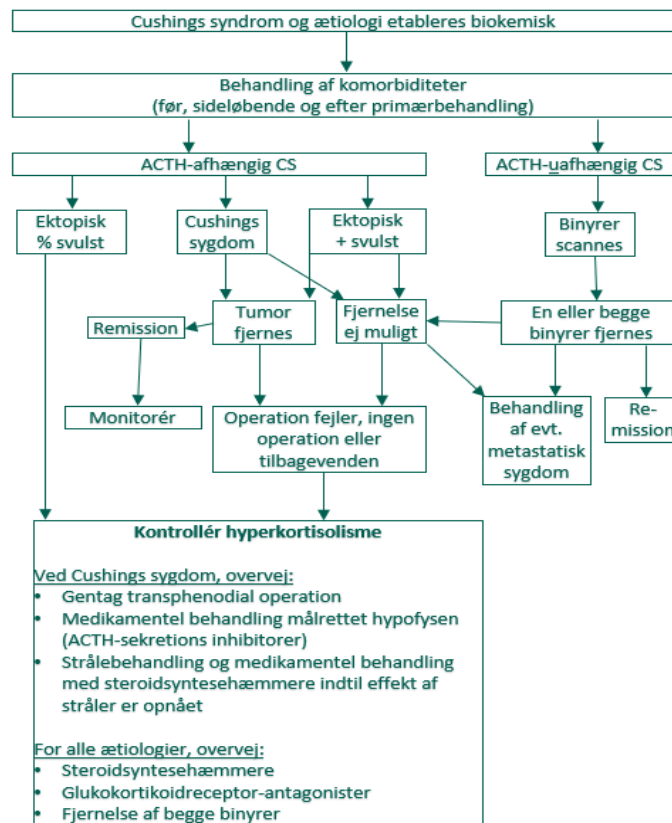
osilodrostat (Isturisa) modtog *orphan drug status* af EMA i 2014 og fik markedsføringstilladelse i EU i januar 2020.

Evidensen bygger primært på data fra et randomiseret fase 3-studie, som kun inkluderer patienter med Cushings sygdom (hypofysær). Det er dog EMAs vurdering – på baggrund af osilodrostats virkningsmekanisme – at behandlingen forventes at være effektiv hos alle former for endogent Cushings syndrom. Ekstrapolation af effekten til patienter med de øvrige former af endogent Cushings syndrom antages derfor af EMA som værende ukontroversiel [12].

## 3.3 Nuværende behandling

Den primære behandling af både ACTH-afhængigt og ACTH-uafhængigt Cushings syndrom er kirurgi, hvor den hormonproducerende svulst fjernes. Ved succesfuld operation vil patienterne få fjernet deres kortisoloverskud, og med tiden normaliseres kroppens udseende og funktion. Selv efter en vellykket operation tager det dog typisk lang tid, før patienterne genvinder deres normale funktionsniveau såvel fysisk som psykisk. På grund af risiko for tilbagefald (specielt for Cushings sygdom) er der behov for livslang endokrinologisk kontrol.

Udover primær kirurgi består de yderligere behandlingsmodaliteter af re-operation, medicinsk behandling, strålebehandling mod hypofyselejet og/eller fjernelse af begge binyrer, se Figur 3-1.



Figur 3-1. Behandlingsalgoritme ved Cushings syndrom [14]

### Medicinsk behandling

Medicinsk behandling anvendes i Danmark til at kontrollere kortisolniveauet i disse situationer:

- Når en kirurgisk fjernelse af svulsten ikke lykkes eller ikke er mulig (ca. 25 % af patienterne med Cushings sygdom). Behandlingen er typisk midlertidig, indtil definitiv behandling er mulig (strålebehandling, fjernelse af begge binyrer eller gentaget hypofyseoperation).
- Før operation for at kontrollere et betydeligt forhøjet kortisolniveau og dermed opnå klinisk bedring hos patienter med svære komplikationer (ca. 10 % af patienter med Cushings syndrom).
- Metastatisk Cushings syndrom.

Den medicinske behandling er ofte kun midlertidig, typisk 2-6 måneder, og kun i sjældne tilfælde (10 %) vil patienterne fortsætte i livslang behandling. Fagudvalget vurderer, at ca. 5-8 patienter om året er kandidater til medicinsk behandling.

### Valg af medicinsk behandling

Der er flere tilgængelige lægemidler, som kan anvendes i den kortisolhæmmende behandling af Cushings syndrom [1]. Behandlingerne gives enten alene eller i kombination efter behov:



- Hæmmere af binyrebarkens hormonproduktion (adrenale steroidsyntese-hæmmere): Ketoconazol, metyrapon, mitotan og etomidat.  
Kan anvendes til behandling af alle former af Cushings syndrom.  
Mitotan anvendes i Danmark kun til patienter med metastatisk sygdom.  
Etomidat anvendes udelukkende i intensivt regi (ikke markedsført i Danmark).
- Hæmmere af ACTH-sekretionen: Cabergolin og pasireotid.  
Kan anvendes til behandling af Cushings sygdom, hvorimod effekten er uafklaret ved ektopisk Cushings sygdom. I Danmark anvendes udelukkende pasireotid (cabergolin er ikke markedsført til indikationen i Danmark).
- Glukokortikoid receptorantagonist: Mifepriston.  
Kan anvendes til behandling af alle typer Cushings syndrom (ikke markedsført til indikationen i Danmark). Anvendes sjældent på grund af risiko for overdosering.

På grund af patientgruppens heterogene præsentation af symptomer og kliniske fund samt komorbiditeter er der ikke en klart defineret medicinsk standardbehandling i Danmark. Fagudvalget vurderer, at den medicinske behandling i klinisk praksis består af ketoconazol, metyrapon og pasireotid. Valg af præparat afhænger af klinisk erfaring og en individuel helhedsvurdering af patienten samt præparaternes bivirkningsprofil. Den kliniske erfaring med ketoconazol og metyrapon er lang (> 30 år), men evidensen består af retrospektive opgørelser og *case-reports*, der primært inkluderer patienter med Cushings sygdom [15,16]. Den kliniske erfaring med pasireotid er kortere, men evidensen består af randomiserede fase 3-studier [17].

Behandlingsstrategien er enten *block-replacement*-terapi ved behov for en hurtig effekt eller en normaliseringsstrategi. Ved *block-replacement*-terapi tilstræbes det at reducere det endogene kortisolniveau til et lavt niveau og supplere med hydrokortison i substitutionsdoser for at undgå binyrebarkinsufficiens. Ved normaliseringsstrategi tilstræbes eukortisolisme (fysiologisk kortisolniveau med normal døgnvariation).

Doseringen af lægemidlerne justeres individuelt efter patientens kortisolniveau og afhængigt af tolerabilitet. Ved behandling med en steroidsyntesehæmmer skal kortisolniveauerne monitoreres med få ugers mellemrum i starten. Ved behandling med pasireotid anbefales klinisk evaluering efter to måneders behandling.

Lægemidlerne har en høj grad af interaktioner med andre lægemidler. Blandt andet er ketoconazol en kraftig hæmmer af enzymet CYP3A4. CYP3A4 er med til at omsætte en lang række lægemidler i kroppen, hvorfor det er vigtigt at have opmærksomhed på dette ved opstart og under behandling [15].

Fjernelse af binyrerne antages dog fortsat at være den primære behandling af Cushings syndrom.

#### *Øvrig behandling*

Udover en normalisering af kortisolniveauet er behandlingsmålet ved Cushings syndrom også at behandle komorbiditeter og den mangel på binyrebarkhormon



(binyrebarkinsufficiens), som typisk opstår efter fjernelse af en hormonproducerende svulst.

#### *Behandling af komorbiditet*

Cushings syndrom er som anført associeret med en lang række komorbiditeter (kardiovaskulær sygdom, knogleskørhed, diabetes og psykiske symptomer), som behandles før, sideløbende og efter behandling af primær sygdom [1]. Behandlingen sker som udgangspunkt i endokrinologisk regi parallelt med kontrolbesøg for den primære sygdom.

#### *Behandling af binyrebarkinsufficiens*

Efter en vellykket primær operation af hypofysen og ved *block-replacement*-terapi vil patienterne næsten altid få binyrebarkinsufficiens. Der er ligeledes risiko for binyrebarkinsufficiens ved medicinsk normaliseringsstrategi specielt i stresssituationer. Der kan dog opleves symptomer trods substitution med fysiologiske doser hydrokortison.

Symptomer omfatter kvalme, anoreksi, vægttab og mere uspecifikke symptomer såsom træthed, udmattelse og influenzalignende muskel- og ledsmerter. Nogle patienter udvikler depression, angst og panik. Symptomlindring opnås ved at øge substitutionsdosis, men det er omvendt vigtigt at reducere dosis igen, når det er muligt, for at undgå påført Cushings syndrom [1]. Patienterne skal derfor informeres om og uddannes i at genkende tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende osilodrostat til Cushings syndrom beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 6 fuldtekstartikler, der beskriver 4 kliniske studier samt to retrospektive studier.



**Tabel 5-1. Oversigt over studier inkluderet klinisk spørgsmål 1**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Randomized trial of osilodrostat for the treatment of Cushing's disease. [18]	LINC-4	NCT02697734	Patienter med Cushings sygdom
Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a doubleblind, randomised withdrawal phase. [19]	LINC-3	NCT02180217	Patienter med Cushings sygdom
LCI699, a potent 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. [20]	LINC-1 (core study); LINC-2 (extension study)	NCT01331239	Patienter med Cushings sygdom
Osilodrostat, a potent oral 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. [21]	LINC-2	NCT01331239	Patienter med Cushings sygdom
A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. [22]	C1201	NCT02468193	Japanske patienter med endogen Cushings syndrom, undtagen Cushings sygdom forårsaget af binyretumor/hyperplasi eller ektopisk adrenokortikotropisk hormonsyndrom.
Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? Castinetti et al 2014 [23]	-	-	Patienter med Cushings sygdom
Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. Castinetti et al 2008 [24]	-	-	Patienter med Cushings sygdom



Der præsenteres kun data fra LINC-3 og LINC-4 for osilodrostat, da disse studier bedst belyser effekten af osilodrostat. Dette skyldes, at disse studier er randomiserede fase III-studier, og fagudvalget mener ikke, at de øvrige studier bidrager med yderligere information.

Der præsenteres kun data fra Castinetti et al. 2014, da patientpopulationen fra Castinetti et al. 2008 er meget lille og ikke bidrager med yderligere information.

### Studiebeskrivelser

#### LINC-4

LINC-4 er et randomiseret, fase 3-studie, der løber over 48 uger, startende med en 12-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret periode. Resten af studiet er single-arm open-label.

Der blev inkluderet 73 patienter, hvoraf 48 fik osilodrostat i de første 12 uger. De patienter, der var randomiseret til placebo, skiftede til osilodrostat efter uge 12, og alle patienterne fik osilodrostat indtil uge 48, hvorefter de havde mulighed for at fortsætte i en opfølgende fase, som fortsatte indtil uge 84.

Patienter kunne deltage i studiet, hvis de:

- Oplevede vedholdende eller tilbagevendende Cushings sygdom efter tidligere at have været opereret eller fået stråling for en svulst i hypofysen, samt patienter der ikke kunne eller ville opereres.
- Patienter, der havde modtaget glukokortikoid substitutionsterapi efter operation, skulle være stoppet i mindst en uge eller efter 5 halveringstider, inden de kunne deltage i studiet.
- Patienter med nydiagnosticeret Cushings sygdom kunne kun inkluderes, hvis de ikke var kandidater til operation.

Patienter kunne ikke deltage i studiet, hvis de:

- Havde pseudo-Cushings syndrom.
- Havde en arvelig grund til hormon-overudtryk.
- Havde Cushings syndrom pga. ektopisk ACTH-sekretion eller ACTH-uafhængig Cushings syndrom.
- Havde ukontrolleret forhøjet blodtryk, diabetes, som ikke var velbehandlet, hjerteproblemer, nedsat nyrefunktion, leversygdom, malign sygdom, risikofaktorer for QTc-forlængelse eller Torsade de Pointes, eller kompression af chiasma opticum.
- Vurderedes at have behov for operation indenfor de 12 første uger af forsøget.

#### LINC-3

LINC-3 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie med en udvaskningsfase. Studiet startede med en 24-ugers open-label, single-arm, dosistitreringsfase, som evaluerede effekt og sikkerhed af behandling med osilodrostat for patienter med Cushings sygdom, hvorefter patienterne randomiseredes til osilodrostat eller placebo.



Der blev inkluderet 137 patienter, som i de første 12 uger modtog mellem 2 og 30 mg osilodrostat to gange dagligt i en open-label fase. I uge 12-26 fik patienterne den dosis, de var titreret til. I uge 26 blev 71 patienter randomiseret til enten osilodrostat eller placebo. De resterende 46 patienter fortsatte osilodrostat som open-labelbehandling. De randomiserede patienter, som fik placebo, skiftede til osilodrostat efter uge 34, og alle patienterne fik osilodrostat indtil uge 48, hvor behandlingen stoppede.

Inklusionskriterierne var de samme som i LINC-4, med undtagelse af følgende kriterier:

- Patienter, der tidligere har været opereret, kunne tidligst inkluderes i studiet efter mindst 30 dage.
- Patienter, der tidligere har fået strålebehandling, kunne inkluderes i studiet, hvis der var gået 2 år (stereotaktisk strålekirurgi) eller 3 år (almindelig stråling) fra sidste strålebehandling.

Eksklusionskriterierne var de samme som i LINC-4.

#### [Castinetti et al. 2014](#)

Castinetti et al. 2014 er et retrospektivt kohortestudie med 200 franske patienter, som har modtaget behandling med ketoconazol. Patienterne er inddelt i tre grupper: Præ-kirurgisk (n = 40), behandlingsnaive (n = 32) og 2. linjebehandling (n = 128) (behandling efter enten en operation eller strålebehandling). Gruppen af patienter, der opnår komplet respons, behandles i 27,6 måneder ( $\pm$  36,4).

Patienter kunne deltage i studiet, hvis de:

- Var blevet behandlet med ketoconazol som eneste behandling mod aktiv Cushings sygdom.

Der er ikke listet eksklusionskriterier.





**Tabel 5-2. Baselinekarakteristika for studiepopulationerne anvendt til besvarelsen af klinisk spørgsmål 1**

	LINC-4 (n = 73)	LINC-3 (n = 137)	Castinetti et al. 2014 (n = 200)
Alder, median år (interval)	39,0 (19,0-67,0)	40,0 (19-70)	41,9 (gennemsnit) (8-87)
Antal kvinder, n (%)	61 (83,6)	106 (77)	156 (78)
Tidligere opereret, n (%)	64 (87,7)	120 (88)	144 (72)
Tidligere medicinsk behandling, n (%)	45 (61,6)	102 (74)	-
UFC ved baseline (nmol/24 timer), median (interval)	340,3 (221,3-518,8; 2,5xULN)	476 (314-919; 3,4xULN)	4,1 ± 5,3 x ULN (1,1-40)
Tidligere strålebehandling af hypofysen, n (%)	9 (12,3)	22 (16)	47 (23,6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median	-	28,8	-

ULN = upper limit of normal.



### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data for normalisering af kortisolniveau og sikkerhed fra LINC-4 og LINC-3 for osilodrostat og i Castinetti et al. 2014 og Castinetti et al. 2008 for ketoconazol. Data for livskvalitet er kun tilgængeligt for osilodrostat.

Det er ikke muligt at foretage en direkte eller indirekte analyse baseret på en statistisk analyse, da osilodrostat er sammenlignet med placebo i kliniske studier, hvorimod studierne af ketoconazol er retrospektive og uden kontrolgrupper.

Analyserne af forskelle i effekt og sikkerhed mellem de to behandlinger er derfor baseret på deskriptive sammenligninger, og der er ikke justeret for evt. forskelle i studiepopulationer.

Det er ikke muligt at sammenligne patienterne i studierne, da der er meget begrænset studiedata. Patienterne i Castinetti et al. 2014 har en højere median UFC-værdi ved baseline, og fagudvalget vurderer, at det kan betyde, at der er forskel på, hvor svært det er at opnå normalisering af UFC-niveauet i de forskellige studier. Fagudvalget bruger data fra LINC-4-studiet og fra Castinetti et al. 2014 i sammenligningen og bruger de øvrige studier supplerende. Fagudvalget vurderer, at LINC-3 og LINC-4 er sammenlignelige, men foretrækker at baserer vurderingen på data fra LINC-4, da studiedesignet gør det lettere at vurdere effekten i dette studie.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Da sammenligningen mellem osilodrostat og ketoconazol er baseret på en deskriptiv sammenligning, har Medicinrådet ikke anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen.

Fraværet af sammenligneligt data fra randomiserede kliniske studier medfører, at Medicinrådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav.

Vurdering af risikoen for bias ved LINC-4 fremgår af Bilag 1.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår resultaterne fra de forskellige studier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 5-3 . Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	opfølgning	Osilodrostat (LINC-4)		Ketoconazol
				Osilodrostat (n = 48)	Placebo (n = 25)	Castinetti et al. 2014 (n = 200)
Normalisering af kortisolniveau	Andel patienter, der opnår et komplet respons på koncentration af gennemsnitlig kortisol i døgnurin (mUFCA < ULNb) (20 %-point)	Vigtigt	Uge 4	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort
			Uge 12	37/48 (77,1 %)	2/25 (8 %)	Ikke opgjort
			Uge 48	50/73 (68,5 %)		Ikke opgjort
			Varierende tidspunkter			48,5 %
Livskvalitet	CushingQoL Questionnaire. Gennemsnitlig forskel fra baseline (10,1 point)	Vigtigt	Uge 48	12,0 (95 % CI: 8,2; 15,9)		Ikke opgjort
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger (10 %-point)	Vigtigt		95,8 %	84,0 %	Ikke opgjort
	Deskriptiv gennemgang			Se gennemgang	Se gennemgang	
<b>Konklusion</b>						
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres.				
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav.				

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



### **Normalisering af kortisolniveau**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet normalisering af kortisolniveau vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi mange af patienternes symptomer og følgesygdomme til deres Cushings syndrom vil normaliseres med et normalt kortisolniveau. Det er således et surrogatmål, som giver muligheden for at vurdere behandlingens afledte effekter på symptomer og følgesygdomme.

Måleenheden er: Andel patienter, der opnår et komplet respons på koncentration af gennemsnitlig kortisol i døggnurin, hvor komplet respons er defineret som døggnurin-kortisol  $\leq$  øverste grænse for normalniveau (ULN). Fagudvalget har ønsket data efter 4 uger, 12 uger og med længst mulig opfølgningstid.

#### *4 uger*

Der er hverken data for osilodrostat eller ketoconazol vedr. normalisering af kortisol efter 4-ugers behandling.

#### *12 uger*

Efter 12 uger havde 37 ud af 48 (77,1 %) patienter opnået normalisering af kortisol i LINC-4. Der er heller ikke her data fra komparatorstudiet (se Tabel 5-4).

#### *Længst mulig opfølgningstid*

Det længste opfølgningstidspunkt i LINC-4 var 48 uger. På det tidspunkt havde 50 ud af 73 (68,5 %) patienter komplet respons på behandling med osilodrostat. Da Castinetti et al. er et retrospektivt studie, er den længste opfølgning varierende for de inkluderede patienter. Det er registreret, at 48,5 % opnåede normalisering af kortisol ved varierende tidspunkter. Disse patienter havde en gennemsnitlig behandlingstid på 27,6 måneder ( $\pm$  36,4 måneder). Behandlingstiden for patienter i delvist respons var 18,2 måneder ( $\pm$  29,2 måneder), og for dem uden respons (fald i UFC under 50 %) var behandlingstiden 9,7 måneder ( $\pm$  14,9 måneder).

Værdien af osilodrostat overfor ketoconazol kan ikke kategoriseres for normalisering af kortisol, fordi der mangler komparative data. Ved den længst mulige opfølgningstid peger data i retning af, at flere patienter i behandling med osilodrostat opnår normalisering af kortisol end patienter i behandling med ketoconazol. Opfølgningstiden er dog meget forskellig i de to studier, hvilket gør sammenligningen af resultaterne usikker.

### **Livskvalitet**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienternes livskvalitet er stærkt forringet som følge af symptomer og følgesygdomme. Fagudvalget betragter derfor effektmålet som vigtigt for vurderingen.

I LINC-4 blev livskvaliteten målt med CushingsQoL ved uge 12 - som var sidste opfølgning inden patienterne i placebo-armen overgik til behandling med osilodrostat. Ændringen i livskvalitet for patienterne, der fik placebo, var 6,2 point (95 % CI: 1,7; 10,6) ift. baseline, mens den for patienter behandlet med osilodrostat var 8,6 point (95 % CI: 3,5; 13,7).



Forskellen i livskvalitet efter uge 12 var altså 2,4 point. Livskvaliteten blev også målt efter 48 uger, hvor livskvaliteten var steget med 12,0 point (95 % CI: 8,2; 15,9) ift. baseline. På det tidspunkt blev alle patienter behandlet med osilodrostat, og det er derfor ikke muligt at lave en sammenligning ift. placebo. Forskellen efter 12 uger er ikke over den mindste klinisk relevante forskel, og livskvaliteten er ikke opgjort for komparatorstudiet.

Værdien af osilodrostat overfor ketoconazol kan ikke kategoriseres for livskvalitet, fordi der mangler komparative data, og fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel mellem behandlingerne på det nuværende datagrundlag, hvad angår livskvalitet.

### Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance. Ansøger har indsendt data for uønskede hændelser, og fagudvalget ved derfor ikke, hvor mange af de uønskede hændelser der er relateret til behandlingen, og hvor mange der er symptomer fra patienternes sygdom.

### Kvantitativ sammenligning

I LINC-4 oplevede 95,8 % af patienterne, der modtog osilodrostat, mindst én behandlingskrævende uønsket hændelse. Der er ingen data for ketoconazol.

### Deskriptiv gennemgang

I Tabel 5-4 ses en opgørelse over uønskede hændelser for osilodrostat efter de første 12 placebo-kontrollerede uger samt for hele studiet.

**Tabel 5-4. Opgørelse over uønskede hændelser fra LINC-4-studiet**

	Placebo-kontrolleret periode		Hele studiet
	Osilodrostat (n = 48)	Placebo (n = 25)	Alle patienter <sup>a</sup> (n = 73)
Alle uønskede hændelser	46 (95,8)	23 (92,0)	73 (100)
Alvorlige uønskede hændelser	2 (4,2)	1 (4,0)	8 (11)
Uønskede hændelser, der ledte til ophør	1 (2,1)	0	8 (11)
Mest almindelige uønskede hændelser i studiet (> 20 % af alle patienter)			
Nedsat appetit, antal (%)	18 (37,5)	4 (16,0)	33 (45,2)
Ledsmerter, antal (%)	17 (35,4)	2 (8,0)	33 (45,2)
Udmattelse, antal (%)	12 (25,0)	4 (16,0)	28 (38,4)



	Placebo-kontrolleret periode		Hele studiet
	Osilodrostat (n = 48)	Placebo (n = 25)	Alle patienter <sup>a</sup> (n = 73)
Kvalme, antal (%)	15 (31,3)	3 (12,0)	27 (37,0)
Hovedpine, antal (%)	7 (14,6)	6 (24,0)	24 (32,9)
Muskelsmerter, antal (%)	11 (22,9)	1 (4,0)	19 (26,0)
Svimmelhed, antal (%)	9 (18,8)	4 (16,0)	19 (26,0)
Adrenal insufficiens, antal (%)	7 (14,6)	0	18 (24,7)
Forøget testosteron i blodet, antal (%)	5 (10,4)	0	18 (24,7)
Diarré, antal (%)	10 (20,8)	0	17 (23,3)
Forhøjet blodtryk, antal (%)	8 (16,7)	7 (28,0)	16 (21,9)
Asteni, antal (%)	11 (22,9)	0	15 (20,5)
Øvre luftvejsinfektion, antal (%)	5 (10,4)	0	15 (20,5)

Inkluderer alle data indtil data cut-off (da den sidste patient afsluttede eller afbrød hovedundersøgelsen); median (interval) osilodrostateksponering var 70,0 (2,0-112,7) uger. A) Indeholder ikke data for placebo-modtagere indsamlet i løbet af den 12-ugers randomiserede periode. Patienter med flere sværhedsgrader for en uønsket hændelse tælles kun under den maksimale grad.

De væsentligste uønskede hændelser i Castinetti et al. 2014 var øgede leverenzymmer hos 30/190 (15,8 %), gastrointestinale problemer hos 25/190 (13,1 %), adrenal insufficiens hos 10/190 (5,4 %) og kløe hos 7/190 (3,7 %).

**Tabel 5-5. Uønskede hændelser, der ledte til yderligere behandling (LINC-4)**

Kategori	Osilodrostat (n = 489)		Placebo (n = 25)		Alle patienter (n = 73)	
	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
<b>Uønskede hændelser, der krævede yderligere behandling</b>	46 (95,8)	18 (37,5)	21 (84,0)	4 (16,0)	67 (91,8)	22 (30,1)



Forekomst af behandlingskrævende uønskede hændelser kan være et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet, og disse kan have væsentlig indvirkning på patienternes helbred og velbefindende. Hos patienter med Cushings syndrom, som i forvejen er i forhøjet risiko for kardiovaskulære, metaboliske og infektiøse komplikationer, vil bivirkninger svarende til disse systemer forværre sygdommen yderligere. I Tabel 5-4 ses, at 21,9 % af patienterne i LINC-4-studiet får forhøjet blodtryk, 24,7 % får forøget testosteron i blodet, 24,7 % får adrenal insufficiens, og 20,5 % får infektioner i de øvre luftveje. I Tabel 5-5 ses det, at 95,8 % af patienterne havde behov for yderligere behandling som følge af uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer derfor, at der kan være betydelige uønskede hændelser ved behandling med osilodrostat. Det er usikkert, hvor mange af de uønskede hændelser der er behandlingsrelaterede, da det ikke er opgjort.

I EMAs produktresumé står:

*hæmning af CYP11B1 er forbundet med akkumulering af forstadier til adrenale steroider og testosteronøgning. I et klinisk studie med osilodrostat steg de gennemsnitlige testosteronniveauer hos kvindelige patienter fra at ligge højt i normalområdet ved baseline til at ligge over den øvre normalgrænse. Stigningen forsvandt ved afbrydelse af behandlingen. Stigningen i testosteronniveauet var forbundet med milde til moderate tilfælde af hirsutisme eller akne hos en undergruppe af patienter. ACTH-værdier 10-gange over den øvre normalgrænse blev observeret hos nogle patienter med Cushings sygdom behandlet med osilodrostat i de kliniske studier og kan være associeret med cortisolværdier under den nedre normalgrænse.*

*I et QT-studie var osilodrostat forbundet med en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet (gennemsnitlig estimeret maksimal QTcF-øgning på +5,3 ms ved den højeste anbefalede dosis på 30 mg), hvilket kan forårsage hjertearytmier. Der bør foretages et EKG før opstart af behandling med osilodrostat, inden for én uge efter behandlingsstart og ved klinisk behov herefter. Hvis QTc-intervallet overstiger 480 ms før eller under behandling, anbefales det at konsultere en kardiolog. Midlertidig dosisreduktion eller afbrydelse kan være nødvendig [25].*

Fagudvalget bemærker, at langtidsopfølgning viser, at ACTH-koncentrationen stiger fra en median på 1,1×øvre normalniveau ved baseline, til 3,0×øvre normalniveau ved uge 48, 3,6×øvre normalniveau ved uge 72 og 3,5× øvre normalniveau ved behandlingsophør. Vekslende ændring af hypofysetumoren er rapporteret, samt et enkelt tilfælde af Nelsons syndrom. I lighed med behandling med de øvrige steroidgenese-hæmmere, skal ACTH og hypofysetumor ved behandling med osilodrostat monitoreres [26].

Behandlingen med ketoconazol medfører primært leverpåvirkning, adrenal insufficiens og gastrointestinale problemer. Fagudvalget bemærker, at der er opgjort meget få uønskede hændelser i det retrospektive studie og mener ikke, at der er sammenlignelighed mellem studierne, da kriterierne for indsamling af data i de retrospektive studier ikke er klare.



Værdien af osilodrostat overfor ketoconazol kan ikke kategoriseres for bivirkninger, fordi der mangler komparative data, og fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel mellem behandlingerne på det nuværende datagrundlag, hvad angår bivirkninger.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af osilodrostat sammenlignet med ketoconazol til patienter med Cushings syndrom ikke kan kategoriseres, fordi der mangler komparative data. Fagudvalget vurderer, at der formentlig er en større andel patienter, der opnår et komplet respons ved behandling med osilodrostat, men kan ikke vurdere om der er forskel, hvad angår livskvalitet eller sikkerhed.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

### 5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 5 fuldtekstartikler, der beskriver 4 kliniske studier samt et retrospektivt studie. De artikler, der benyttes til at vurdere osilodrostat, blev beskrevet i klinisk spørgsmål 1 (se afsnit 5.1.1). Herunder beskrives det studie, der bruges til at vurdere effekten af metyrapon.

**Tabel 5-6. Oversigt over studier inkluderet klinisk spørgsmål 2**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Effectiveness of Metypone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. [27]	-	-	195 patienter med Cushings syndrom, 115 patienter med cushings sygdom, 37 patienter med ektopisk ACTH-syndrom, 43 patienter med ACTH-uafhængig sygdom

### Studiebeskrivelser

LINC-4 er beskrevet i afsnit 5.1.1.

#### Daniel et al. 2015

Daniel et al. 2015 er et retrospektivt studie med 195 patienter fra England og Wales. Studiet omfattede patienter med Cushings syndrom, som blev behandlet med metyrapon mellem 1997 og 2013. De fleste patienter havde Cushings sygdom (115 patienter, heraf 37 med makroadenom), mens de resterende havde ektopisk ACTH-syndrom (37), binyrebarkcarinom (10), benign binyresygdom (30), binyreadenom, ACTH





-uafhængig makronodulær adrenal hyperplasi (2) og primær pigmenteret nodulær adrenal hyperplasi (1). Den gennemsnitlige behandlingstid i studiet var 18,6 måneder, og 29 patienter fik kombinationsbehandling med metyrapon og primært ketokonazol eller mitotan.

Patienter kunne deltage i studiet, hvis de:

- Var diagnosticeret med Cushings syndrom.

Der er ikke listet eksklusionskriterier.



Tabel 5-7. Baselinekarakteristika

	LINC-4 (n = 73)	Daniel et al. 2015 (n = 195)
Alder, median år (interval)	39,0 (19,0–67,0)	49,6 (± 15,7) gennemsnit
Andel kvinder, n (%)	61 (83,6)	85/115 (74)
Tidligere opereret, n (%)	64 (87,7)	-
Tidligere medicinsk behandling, n (%)	45 (61,6)	-
UFC ved baseline (nmol/24 timer), median (interval)	340,3 (221,3-518,8; 2,5xULN)	1483 (537 µg/24 h) (n = 37)
Tidligere strålebehandling af hypofysen, n (%)	9 (12,3)	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median	-	-



### 5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data for normalisering af kortisolniveau, sikkerhed og livskvalitet er undersøgt fra LINC-4 for osilodrostat. Der er kun data for normalisering af kortisol for metyrapon fra Daniel et al. 2015.

Det er ikke muligt at foretage en direkte eller indirekte analyse baseret på en statistisk analyse. Osilodrostat er sammenlignet med placebo i kliniske studier, hvorimod studiet af metyrapon er retrospektivt og uden kontrolgruppe. Analyserne af forskelle i effekt og sikkerhed mellem de to behandlinger er derfor baseret på deskriptive sammenligninger. Der er ikke justeret for evt. forskelle i studiepopulationer.

Det er ikke muligt at sammenligne patienterne i studierne, da der er meget begrænset data vedr. baselinekarakteristika i Daniel et al. 2015. Patienterne i Daniel et al. 2015 har en højere median UFC-værdi ved baseline, og fagudvalget vurderer, at det kan betyde, at der er forskel på, hvor svært det er at opnå normalisering af UFC-niveauet i de forskellige studier. UFC-værdien ved baseline er kun opgjort på baggrund af målinger i 37 af patienterne i studiet, hvilket medfører usikkerhed i sammenligningen.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Da sammenligningen mellem osilodrostat og metyrapon er baseret på en deskriptiv sammenligning, har Medicinrådet ikke anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen.

Fraværet af data fra randomiserede kliniske studier medfører, at Medicinrådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav.

### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår resultaterne fra de forskellige studier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



**Tabel 5-8. Resultater for klinisk spørgsmål 2**

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Opfølgning	Osilodrostat (LINC-4)		Metirapon
				Osilodrostat (n = 48)	Placebo (n = 25)	Daniel et al. 2015 (n = 195)
Normalisering af kortisolniveau	Andel patienter, der opnår et komplet respons på koncentration af gennemsnitlig kortisol i døgnurin (mUFca < ULNb) (20 %-point)	Vigtigt	Uge 4	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort
			Uge 12	37/48 (77,1 %)	2/25 (8 %)	Ikke opgjort
			Uge 48	50/73 (68,5 %)		Ikke opgjort
			Varierende tidspunkter			43%
Livskvalitet	CushingQoL Questionnaire. Gennemsnitlig forskel fra baseline (10,1 point)	Vigtigt	Uge 48	12,0 (95 % CI: 8,2; 15,9)		Ikke opgjort
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger (10 %-point)	Vigtigt		95,8 %	84,0 %	Ikke opgjort
	Deskriptiv gennemgang			Se gennemgang	Se gennemgang	
<b>Konklusion</b>						
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres.				
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav.				

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



## Normalisering af kortisolniveau

### *4 uger*

Der er hverken data for osilodrostat eller metyrapon vedr. normalisering af kortisol efter 4-ugers behandling.

### *12 uger*

Efter 12 uger havde 37 ud af 48 (77,1 %) patienter opnået normalisering af kortisol i LINC-4. Der er heller ikke her data fra komparator-studiet (se Tabel 5-8).

### *Længst mulig opfølgningstid*

Det længste opfølgningstidspunkt i LINC-4 var 48 uger. På det tidspunkt havde 50 ud af 73 (68,5 %) patienter komplet respons på behandling med osilodrostat. Da Daniel et al. er et retrospektivt studie, er den længste opfølgning varierende for de inkluderede patienter. Det er registreret, at 43 % opnår normalisering af kortisol ved varierende tidspunkter, det er dog uklart, hvordan effektmålet er opgjort, da der i ansøgningen står "*UFC ≤ upper limit of normal ULN for the assay used*", men det er ikke nærmere specificeret, hvordan det er målt. Derudover har 29 patienter fået kombinationsterapi med tillæg af yderligere kortisolnedsættende lægemidler.

Værdien af osilodrostat overfor metyrapon kan ikke kategoriseres for normalisering af kortisol, fordi der mangler komparative data. Ved den længst mulige opfølgningstid peger data i retning af, at flere patienter i behandling med osilodrostat opnår normalisering af kortisol end patienter i behandling med metyrapon.

## Livskvalitet

Livskvaliteten i LINC-4 viser ikke en forskel over den mindste klinisk relevante forskel i den placebokontrollerede periode af studiet (se afsnit 5.1.4), og livskvaliteten er ikke opgjort for komparatorstudiet.

Værdien af osilodrostat overfor metyrapon kan ikke kategoriseres for livskvalitet, fordi der mangler komparative data, og fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel mellem behandlingerne på det nuværende datagrundlag, hvad angår livskvalitet.

## Bivirkninger

### *Kvantitativ sammenligning*

I LINC-4 oplevede 95,8 % af patienterne, der modtog osilodrostat, mindst én behandlingskrævende uønsket hændelse. Der er ingen data for metyrapon.

### *Deskriptiv gennemgang*

I Tabel 5-4 ses en opgørelse over uønskede hændelser for osilodrostat efter de første 12 placebokontrollerede uger samt for hele studiet.

De væsentligste uønskede hændelser i Daniel et al. var gastrointestinale problemer (23 %) og adrenal insufficiens (7 %).



I Tabel 5-4 ses, at 21,9 % af patienterne i LINC-4 studiet får forhøjet blodtryk, 24,7 % får forøget testosteron i blodet, 24,7 % får adrenal insufficiens, og 20,5 % får infektioner i de øvre luftveje. I Tabel 5-5 ses det, at 91,8 % af patienterne havde behov for yderligere behandling som følge af bivirkninger. Fagudvalget vurderer derfor, at der er betydelige bivirkninger ved behandling med osilodrostat.

Behandlingen med metyrapon medfører primært gastrointestinale problemer. Fagudvalget bemærker, at der er opgjort meget få bivirkninger i det retrospektive studie og mener ikke, at der er sammenlignelighed mellem studierne, da kriterierne for indsamling af data i de retrospektive studier ikke er klare.

Værdien af osilodrostat overfor metyrapon kan ikke kategoriseres for bivirkninger, fordi der mangler komparative data, og fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskel mellem behandlingerne på det nuværende datagrundlag, hvad angår bivirkninger.

### **5.2.5 Fagudvalgets konklusion**

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af osilodrostat sammenlignet med metyrapon til patienter med Cushings syndrom ikke kan kategoriseres, fordi der mangler komparative data. Fagudvalget vurderer, at der formentlig er en større andel patienter, der opnår et komplet respons ved behandling med osilodrostat.

## **5.3 Klinisk spørgsmål 3**

### **5.3.1 Litteratur**

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Datagrundlaget for osilodrostat er det samme som i klinisk spørgsmål 1 og 2 (se afsnit 5.1.1). Herunder beskrives de studier, der bruges til at vurdere effekten af pasireotid.

Der præsenteres kun data fra G2304 for pasireotid, da dette studie er det bedste til at belyse effekten af pasireotid i klinisk praksis. Dette skyldes dels, at studiet har den længste blindede periode, og dels, at studiet undersøger den formulering, der oftest bruges i dansk klinisk praksis.

To af komparatorstudierne (B2208 og Pivonello 2019 et al.) er fravalgt, fordi de er små og ukontrollerede og ikke bidrager med væsentlig yderligere information. Derudover præsenteres studierne B2305 og SEASCAPE ikke i gennemgangen af effektestimater, da disse studier ikke bidrager med yderligere væsentlige informationer.



**Tabel 5-9. Oversigt over studier inkluderet i klinisk spørgsmål 3**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
<p>Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: A Phase III extension study. [28]</p> <p>Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. [29]</p>	G2304	NCT01374906	Patienter med Cushings sygdom
<p>A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. [30]</p> <p>Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. [31]</p> <p>Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from an open-ended, open-label extension trial. [32]</p> <p>Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. [33]</p>	B2305	NCT00434148	Patienter med Cushings sygdom
<p>Safety and efficacy of subcutaneous pasireotide in patients with Cushing's disease: Results from an open-label, multicenter, single-arm, multinational, expanded-access study. [34]</p>	SEASCAPE	NCT01582061	Patienter med Cushings sygdom
<p>The medical treatment with pasireotide in Cushing's disease: an Italian multicentre experience based on "real-world evidence". [35]</p>	-	-	Patienter med Cushings sygdom
<p>Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: Results from a 2-year, Phase II study. [36]</p>	CSOM230B2208	NCT00088608	Patienter med Cushings sygdom



## Studiebeskrivelser

LINC-4 er beskrevet i afsnit 5.1.1

### G2304

G2304 er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af pasireotid til patienter med Cushings sygdom. Patienter i studiet blev randomiseret 1:1 til at modtage enten 10 mg (n = 74) eller 30 mg (n = 76) pasireotid hver 28. dag i fire måneder. Dosis kunne herefter justeres ved måned 4, 7 og 9. Efter 12 måneder ophørte blindingen, og patienterne kunne fortsætte behandlingen indtil måned 36.

Det primære endemål var andelen af patienter, der opnåede et komplet respons på koncentration af gennemsnitlig kortisol i døgnurin ved måned 7, uagtet evt. dosisjustering. Sekundære endemål var sikkerhed samt andel af patienter, der opnåede et komplet respons på koncentration af gennemsnitlig kortisol i døgnurin ved måned 7 uden dosisforøgelse ved måned 4. Data blev analyseret efter ITT-princippet.

Patienter kunne deltage i studiet, hvis de:

- havde en svulst i hypofysen, der var større end 6 mm, bekræftet med en magnetisk resonansscanning (MR-scanning), eller
- havde en svulst i hypofysen, der var mindre end 6 mm, men havde tegn på hypofysær overproduktion af ACTH med gradient > 3 ved sinus petrosus sampling
- havde en svulst, der producerede ACTH efter tidligere at have været opereret for en svulst i hypofysen.

Patienter kunne ikke deltage i studiet, hvis de:

- var kandidater til kirurgisk behandling af hypofysen
- havde fået strålebehandling af hypofysen inden for de seneste ti år
- havde modtaget behandling med mitotan inden for det seneste år
- havde kirurgisk behandlingskrævende synsfeltudfald pga. kompression af chiasma opticum
- havde ukontrolleret diabetes
- havde symptomatisk galdesten
- eller havde alvorlig lever- eller hjertesygdom.





**Tabel 5-10. Baselinekarakteristika i LINC-4 og G2304.**

	LINC-4 (n = 73)	G2304 (n = 150)
Alder, år i gennemsnit (interval)	41,2 (19; 67)	38,5 (ikke opgivet)
Antal kvinder, n (%)	61 (83,6)	118 (79)
Median tid siden diagnose, måneder (interval)	67,4 (interval: 6,0; 257,7)	22,3 (IQR: 6,6; 62,5)
Antal tidligere opereret, n (%)	64 (67,7)	123 (82)
Antal, der tidligere har fået medicinsk behandling, n (%)	45 (61,6)	62 (41)
Gennemsnitlig UFC over 24 timer ved baseline (nmol/24 timer), median (IQR)	Median: 340,3 (221,3; 518,8)	10 mg: 409,8 (IQR: 287,6-632,5) 30 mg: 371,6 (IQR: 268,5-593,7)
Tidligere strålebehandling af hypofysen, n (%)	9 (12,3)	Ikke opgjort

UFC: urinary free cortisol, IQR: interquartile range, ULN: upper limit of normal.

Populationerne i LINC-4 og G2304 er sammenlignelige og afspejler generelt de patienter, der vil være kandidater til behandling i Danmark. Den væsentligste forskel fra studierne til dansk klinisk praksis er, at de fleste patienter, der modtager kortisolsænkende behandling i Danmark, bliver opereret for den bagvedlæggende årsag til den forhøjede kortisol efter 1-3 måneder. Hos patienterne i studierne var operation ikke indiceret, og studierne har derfor rekrutteret patienter, hvor behandling over lang tid er forventet. Fagudvalget vurderer ikke, at dette har en betydning for lægemidlernes effekt på reduktion af kortisol.

### 5.3.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra de ovennævnte studier for alle relevante effektmål. Da der ikke forelægges data for bivirkninger, er sikkerhed opgjort som uønskede hændelser for både osilodrostat og pasireotid.

Ansøger har udført en *adjusted comparison* med udgangspunkt i data fra LINC-3, LINC-4, G2304 og B2304 for effektmålet normalisering af kortisol. I analysen har ansøger justeret data i G2304 og B2304 for alder, race, UFC, tiden siden diagnose, tidligere operation af hypofysen samt tidligere behandling, så data vægtes til at afspejle populationerne i LINC-3 og LINC-4.



Ansøger har også foretaget en deskriptiv sammenligning af data fra de enkelte studier.

Medicinerådets vurdering tager udgangspunkt i den deskriptive gennemgang af effektmålene. Ansøgers *adjusted comparison*-analyse bruges kun supplerende, da Medicinerådet ikke finder, at analysen giver et mere retvisende billede af osilodrostats effekt end den deskriptive gennemgang.

### 5.3.3 Evidensens kvalitet

Da sammenligningen mellem osilodrostat og pasireotid er baseret på en deskriptiv sammenligning, har Medicinerådet ikke anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen.

Fraværet af komparative data medfører, at Medicinerådet vurderer evidensens kvalitet som meget lav.

Vurdering af risikoen for bias ved LINC-4 og G2304 fremgår af Bilag 1

### 5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår en oversigt og resultaterne fra den deskriptive sammenligning, den samlede kategori for lægemidlets værdi og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.



Tabel 5-11. Resultater for klinisk spørgsmål 3

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	opfølgning	Osilodrostat (LINC-4)		Pasireotid (G2304)	
				Osilodrostat (n = 48)	Placebo (n = 25)	10 mg (n = 74)	30 mg (n = 76)
Normalisering af kortisolniveau	Andel patienter, der opnår et komplet respons på koncentration af gennemsnitlig kortisol i døgnurin (mUFca < ULNb) (20 %-point)	Vigtigt	Uge 4	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort
			Uge 12	37/48 (77,1 %)	2/25 (8 %)	27,9 %	35,1 %
			Uge 48	50/73 (68,5 %)		Samlet gruppe: 30 %	
Livskvalitet	CushingQoL Questionnaire. Gennemsnitlig forskel fra baseline (10,1 point)	Vigtigt	Uge 48	12,0 (95 % CI: 8,2; 15,9)		6,4 point (95 % CI: 1,3; 11,6)	7,0 point (95 % CI: 3,0; 10,9)
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger (10 %-point)	Vigtigt		95,8 %	84,0 %	Samlet gruppe: 96,7 %	
	Deskriptiv gennemgang		Se gennemgang		Se gennemgang		
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres.					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav.					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



## Normalisering af kortisol

### 4 uger

Ansøger har hverken leveret data for osilodrostat eller pasireotid vedr. normalisering af kortisol efter 4-ugers behandling.

### 12 uger

Efter 12 uger havde 37 ud af 48 (77,1 %) patienter opnået normalisering af kortisol i LINC-4. Til sammenligning havde 2 ud af 25 (8 %) opnået normalisering af kortisol i placebogruppen.

I G2304 var andelen af patienter, der opnåede normalisering af kortisol ved 12-ugers behandling, 27,9 % blandt patienter, der startede med at modtage 10 mg pasireotid, og 35,1 % blandt patienter, der startede med at modtage 30 mg pasireotid (se tabel 3).

Det betyder, at der var mellem 42 og 49,2 %-point flere patienter, der opnåede normalisering af kortisol ved behandling med osilodrostat sammenlignet med behandling med pasireotid.

### Længst mulig opfølgning

Det længste opfølgningstidspunkt i LINC-4 var 48 uger. På det tidspunkt havde 50 ud af 73 (68,5 %) patienter komplet respons på behandling med osilodrostat. I G2304 er det længste opfølgningstidspunkt 1 år, og 30 % havde på det tidspunkt normalisering af kortisol (se Tabel 5-11).

### Adjusted comparison

Den relative effektforskel fra ansøgers *adjusted comparison*-analyse er RR: 1,42 (95 % CI: 0,81; 2,13) efter 4 uger, RR:2,14 (95 % CI: 1,26; 4,64) efter 12 uger og RR:1,16 (95 % CI: 0,89; 1,91) ved længst mulig opfølgning.

Værdien af osilodrostat overfor pasireotid kan ikke kategoriseres for normalisering af kortisol, fordi der mangler komparative data. Ved både 12 uger samt længst mulig opfølgning peger data i retning af, at flere patienter i behandling med osilodrostat opnår normalisering af kortisol end patienter i behandling med pasireotid. Forskellen er større end den MKRF, der er defineret i protokollen. Omvendt er det kun ved uge 12, at der er en statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne vurderet ved ansøgers *adjusted comparison*. Selvom manglen på komparative data behæfter konklusionen med usikkerhed, vurderer fagudvalget, at osilodrostat er en bedre behandling til at opnå normalisering af kortisol end pasireotid.

## Livskvalitet

Ved uge 12 var livskvaliteten målt ved CushingsQoL steget med 8,6 point (95 % CI: 3,5 ; 13,7) ift. baseline for patienter behandlet med osilodrostat og 6,2 point (95 % CI: 1,7; 10,6) ift. baseline for patienter, der fik placebo. Efter 48 uger var livskvaliteten steget med 12,0 point (95 % CI: 8,2; 15,9) ift. baseline, men på det tidspunkt blev alle patienter behandlet med osilodrostat, og det er derfor ikke muligt at lave en sammenligning med placebo på dette tidspunkt. For pasireotid steg livskvaliteten målt ved CushingsQoL 6,4 (95 % CI: 1,3; 11,6) og 7,0 (95 % CI: 3,0; 10,9) point ift. baseline efter 1 år i G2304 ved



hhv. 10 og 30 mg behandling. Det betyder, at forbedringen i livskvalitet fra baseline var mellem 5,0 og 5,6 point bedre blandt patienter behandlet med osilodrostat sammenlignet med patienter behandlet med pasireotid efter ca. 1 års behandling.

Værdien af osilodrostat overfor pasireotid kan ikke kategoriseres for livskvalitet, fordi der mangler komparative data. Data for pasireotid og osilodrostat peger i retning af, at begge behandlinger øger livskvaliteten, men fagudvalget kan ikke vurdere, om der er en klinisk relevant forskel mellem behandlingerne på det nuværende datagrundlag, hvad angår livskvalitet.

## Bivirkninger

### Kvantitativ sammenligning

I LINC-4 oplevede 95,8 % af patienterne, der modtog osilodrostat, mindst én behandlingskrævende uønsket hændelse. I G2304 var det 96,7 % af patienterne, der oplevede behandlingskrævende uønskede hændelser.

Nedenfor er hændelsesraterne for de hyppigste uønskede hændelser i studierne opgjort.

**Table 5-12. Oversigt over uønskede hændelser**

	Placebo-kontrolleret periode i LINC-4		Samlet opfølgning i LINC-4	G2304
	Osilodrostat (n = 48)	Placebo (n = 25)	Alle patienter <sup>a</sup> (n = 73)	Pasireotid, uanset dosis (n=150)
Alle bivirkninger	46 (95,8)	23 (92,0)	73 (100)	10 mg: 98,6 % 30 mg: 100 %
Alvorlige bivirkninger	2 (4,2)	1 (4,0)	8 (11)	Grad 3-4: 10 mg: 54,1 % 30 mg: 60,5 %
Bivirkninger, der ledte til ophør	1 (2,1)	0	8 (11)	10 mg: 8,1 % 30 mg: 9,2 %
Mest almindelige bivirkninger i studierne				
Forhøjet blodsukker, antal (%)	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	72 (48 %)
Nedsat appetit, antal (%)	18 (37,5)	4 (16,0)	33 (45,2)	< 10 % <sup>a</sup>



	Placebo-kontrolleret periode i LINC-4		Samlet opfølgning i LINC-4	G2304
	Osilodrostat (n = 48)	Placebo (n = 25)	Alle patienter <sup>a</sup> (n = 73)	Pasireotid, uanset dosis (n=150)
Ledsmerter, antal (%)	17 (35,4)	2 (8,0)	33 (45,2)	< 10 % <sup>a</sup>
Udmattelse, antal (%)	12 (25,0)	4 (16,0)	28 (38,4)	26 (17)
Kvalme, antal (%)	15 (31,3)	3 (12,0)	27 (37,0)	31 (21)
Hovedpine, antal (%)	7 (14,6)	6 (24,0)	24 (32,9)	28 (19)
Muskelsmerter, antal (%)	11 (22,9)	1 (4,0)	19 (26,0)	< 10 % <sup>a</sup>
Diabetes, antal (%)	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	32 (21)
Svimmelhed, antal (%)	9 (18,8)	4 (16,0)	19 (26,0)	17 (11)
Adrenal insufficiens, antal (%)	7 (14,6)	0	18 (24,7)	< 10 % <sup>a</sup>
Forøget testosteron i blodet, antal (%)	5 (10,4)	0	18 (24,7)	< 10 % <sup>a</sup>
Diarré, antal (%)	10 (20,8)	0	17 (23,3)	59 (39)
Forhøjet blodtryk, antal (%)	8 (16,7)	7 (28,0)	16 (21,9)	22 (15)
Asteni, antal (%)	11 (22,9)	0	15 (20,5)	< 10 % <sup>a</sup>
Øvre luftvejsinfektion, antal (%)	5 (10,4)	0	15 (20,5)	< 10 % <sup>a</sup>

Inkluderer alle data indtil data cut-off (da den sidste patient afsluttede eller afbrød hovedundersøgelsen); median (interval) osilodrostateksponering var 70,0 (2,0-112,7) uger. A) Indeholder ikke data for placebo-modtagere indsamlet i løbet af den 12-ugers randomiserede periode. Patienter med flere sværhedsgrader for en bivirkning tælles kun under den maksimale grad.

A = Uønskede hændelser med en hyppighed < 10 % er ikke opgivet i studiet.



### Deskriptiv gennemgang

Bivirkningsprofilen for osilodrostat er beskrevet i afsnit 5.1.4.

Af EMAs produktresumé fremgår det, at de hyppigste bivirkninger (> 10 % forekomst) ved behandling med pasireotid er diarré, kvalme, mavesmerter og træthed.

Bivirkninger af særlig interesse vedr. pasireotid er beskrevet nedenfor.

#### *QT-forlængelse*

Af EMAs produktresumé vedr. pasireotid fremgår det, at pasireotid forlænger QT-intervallet i elektrokardiogram (EKG). Den kliniske betydning af denne forlængelse er ukendt. QT-relaterede hændelser er generelt forbigående og er normalt ikke behandlingskrævende. Der er ikke observeret episoder med Torsades de Pointes i kliniske studier med pasireotid.

#### *Levertoksicitet*

Af EMAs produktresumé vedr. pasireotid fremgår det, at forbigående forhøjelse af leverenzymtallet er rapporteret ved brug af pasireotid i kliniske studier. Forhøjelserne er som regel asymptomatiske, svage og reversible ved fortsat behandling.

#### *Diabetes (HbA1C)*

Af EMAs produktresumé vedr. pasireotid fremgår det, at hos patienter med Cushings sygdom var forhøjede fastende plasmaglukose (FPG)-niveauer den hyppigst indberettede CTC-grad 3 laboratorieabnormalitet (14,7 % af patienterne) i fase III-studiet G2304 og med ingen indberetninger af grad 4 tilfælde. Stigninger i gennemsnitlig HbA1c var mindre udtalte hos patienter med normalt blodsukker ved indtræden i studiet sammenlignet med prædiabetiske eller diabetiske patienter. De gennemsnitlige FPG-niveauer steg normalt inden for den første måned af behandlingen, mens fald og stabilisering blev observeret i de efterfølgende måneder. Stigninger i FPG og HbA1c var dosisafhængige, og værdierne faldt generelt efter seponering af pasireotid til intramuskulær anvendelse, men forblev over baseline-værdier. Den samlede incidens af hyperglykæmi-relaterede bivirkninger var 75,3 % (alle grader) og 22,7 % (CTC-grad 3). Bivirkningerne hyperglykæmi og diabetes mellitus medførte udtræden af studiet for henholdsvis 3 (2,0 %) og 4 patienter (2,7 %). De stigninger, der ses i FPG og HbA1c ved pasireotid til intramuskulær anvendelse, er reversible efter seponering.

#### **Fagudvalgets konklusion vedr. sikkerhed**

Både osilodrostat og pasireotid er forbundet med en høj forekomst af uønskede hændelser. Dette kan i høj grad tillægges sygdommens natur, og også placebogruppen i LINC-4-studiet har en høj forekomst af uønskede hændelser. Samlet set er hændelsesraterne for uønskede hændelser og behandlingskrævende bivirkninger sammenlignelige ved de to behandlinger. Fagudvalget fremhæver dog, at risikoen for at udvikle type 2-diabetes er mindre blandt patienter, der modtager osilodrostat, fordi pasireotid hæmmer insulinsekretionen. Af den årsag vurderer fagudvalget, at osilodrostat samlet set har en mere skånsom bivirkningsprofil sammenlignet med pasireotid.



### 5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af osilodrostat sammenlignet med pasireotid til patienter med Cushings syndrom kan ikke kategoriseres, fordi der ikke er data til at udføre en komparativ analyse for nogen af effektmålene. Fagudvalget vurderer, at osilodrostat samlet set er et bedre behandlingsalternativ end pasireotid. Dette er baseret på en deskriptiv sammenligning, der viser, at:

- Flere patienter opnår normalisering af kortisol ved behandling med osilodrostat sammenlignet med pasireotid.
- Effekten på livskvalitet er som minimum tilsvarende ved de to behandlinger.
- Hændelsesraterne for uønskede hændelser generelt er sammenlignelige ved de to behandlinger.
- Bivirkningsprofilen ved behandling med osilodrostat kan være mere skånsom, fordi forekomsten af diabetes forventes lavere ved behandling med osilodrostat.

Fagudvalget bemærker også, at pasireotid kun anvendes til patienter med Cushings sygdom.

## 6. Andre overvejelser

### 6.1 Hypokortisolisme

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt en oversigt over, hvordan hypokortisolisme er målt og vurderet i de enkelte studier. Oversigten kan ses i tabel 6-1 og indeholder alle studier, som indgår i vurderingen af de tre kliniske spørgsmål.

**Tabel 6-1. Oversigt over hypokortisolisme i de kliniske studier**

Studienavn	Hypokortisolisme vurderet ud fra	Assays i studiet	Opgjort som bivirkning?
LINC-4	Kropsvægt, BMI, fastende blodglukosekoncentration, blodtryk	Kliniske tests inkluderede:  Plasma adrenocorticotropic hormone (ACTH) målt med Immulite 2000 ACTH kit; PIL2KAC-18, Siemens Medical Solutions Diagnostics.  Morgenserumkortisol målt ved LC-MS/MS.  Serum 11- deoxycortisol målt ved LC-MS/MS).  Aftenkortisolkoncentration i spyt målt ved LC-MS/MS.	Ja





Studienavn	Hypokortisolisme vurderet ud fra	Assays i studiet	Opgjort som bivirkning?
		11-deoxycorticosteron målt ved LC-MS/MS.	
Castinetti 2014	Blodtryk, kaliumkoncentration i plasma og glukosetolerance	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
Daniel 2015	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret	Ikke rapporteret
G2304	Ikke specifikt opgjort. Ansøger skriver, at blodtryk, BMI, taljemål, fastende serumlipidkoncentration, vægt, knogletæthed, kropsbygning er målt	Kliniske test inkluderede UFC målt ved ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS; Waters Corp.).  Serumkortisol i morgenblodprøver blev målt ved UPLC-MS/MS (Waters Corp.).  Aftenkortisolkoncentration i spyt målt ved LC-MS/MS, Waters Corp., Milford, MA, USA.  Serumkortisol og plasma ACTH blev målt hver måned indtil måned 12.  Aftenkortisolkoncentration i spyt blev målt hver måned indtil måned syv og derefter ved måned 9 og 12	Nej

Fagudvalget vurderer, at risikoen for krydsaktivitet og dermed medbestemmelse af kortisol-forstadier for studierne LINC-4 og G2304 er lav, eftersom kortisol er bestemt med analytiske metoder med lav risiko for krydsaktivitet. Dermed vurderer fagudvalget, at forskellene i responsrater i LINC-4 og G2304 ikke kan tilskrives usikkerheder forbundet med målemetoden af kortisol. For Castinetti 2014 og Daniel 2015 kan fagudvalget ikke vurdere, om målemetoden til indsamling af kortisolniveauer har haft betydning, da der ikke er indleveret informationer om metoden fra disse studier.



## 6.2 Compliance

Fagudvalget har i sin protokol bedt ansøger om at bidrage med en oversigt over håndtering og opbevaring af lægemidlerne (intervention og komparatorer) samt forhold vedrørende indtagelse m.v., i forhold til at vurdere compliance.

Lægemiddel	Holdbarhed	Særlige forholdsregler ved opbevaring	Særlige forholdsregler ved håndtering eller bortskaffelse
Osilodrostat	3 år	Må ikke opbevares ved over 25 °C. Skal opbevares i den originale indpakning for at undgå fugt.	Ingen særlige regler ved bortskaffelse.
Ketoconazol	3 år	Ingen særlige forholdsregler.	Ingen særlige regler ved bortskaffelse.
Metyrapon	3 år. Efter åbning: 2 måneder	Må ikke opbevares ved over 25 °C. Beholderen skal holdes tæt lukket for at undgå fugt.	Ingen særlige regler ved bortskaffelse.
Pasireotid LAR	3 år	Skal opbevares i køleskab ved mellem 2 °C og 8 °C. Må ikke fryses.	Injektionskit skal tempereres ved stuetemperatur i mindst 30 minutter før rekonstituering. Opløsningen skal rystes i 30 sekunder og injiceres med det samme derefter. Administrationen skal foretages af uddannet sundhedspersonale.

LAR: *Long-acting release.*

Samlet set vurderer fagudvalget, at det er en ulempe ved pasireotid, at patienterne skal møde op på sygehuset for at modtage behandling. Dette er i modsætning til de andre behandlinger, der alle er orale formuleringer.

## 6.3 Behandlingsvarighed

Fagudvalget har ingen erfaringer med osilodrostat. Data peger i retning af, at responsraten er højere ved behandling med osilodrostat sammenlignet med nuværende medicinske behandlinger, samt at responset varer længere. Fagudvalget vil i udgangspunktet altid behandle, så længe effekten vedvarer, og der er balance mellem klinisk effekt og alvorlighed af bivirkninger. Dette er afspejlet i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse.

Fagudvalget fremhæver, at osilodrostat kan have potentiale til at erstatte adrenalectomi blandt nogle patienter, men at evidensen for brugen af osilodrostat imidlertid ikke er tilstrækkelig belyst til at anse osilodrostat som alternativ til adrenalectomi.



## 6.4 Efterfølgende behandlingslinjer

Fagudvalget har bedt ansøger om at beskrive, hvorvidt osilodrostat vil komme til at ændre på tilgangen til behandling af de patienter, der i dag bliver behandlet. Ansøger skriver i sin ansøgning, at osilodrostat ikke vil ændre i tilgangen, da førstevalg vil forblive operation med henblik på at fjerne årsagen til den forhøjede kortisol. Osilodrostat skal ses som et alternativ til de eksisterende behandlinger. Fagudvalget er enig i denne vurdering.

# 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

1. Dansk endokrinologisk selskab. National behandlingsvejledning: Cushings syndrom [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/hypofyse-og-binyresygdomme/cushings-syndrom/>
2. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management. *Endocr Rev.* 2017;38(3):189–219.
3. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319–28.
4. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM, Hassan-Smith ZK, Ntali G, et al. Mortality in patients with Cushing’s disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):569–76.
5. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233–47.
6. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. Overall and disease-specific mortality in patients with cushing disease: A Swedish nationwide study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2019;104(6):2375–84.
7. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management. *Endocr Rev.* 2017;38(3):189–219.
8. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319–28.
9. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233–47.
10. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-Term Impaired Quality of Life in Cushing ’ s Surgical Remission. 2006;91(2):447–53.
11. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Isturisa. 2020;1–22.
12. European Medicines Agency (EMA). Isturisa - EPAR. 2020;31(November 2019).
13. European Medicines Agency (EMA). Isturisa - EPAR. 2020;31(November 2019).
14. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of cushing’s syndrome: An endocrine society clinical practice



- guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(8):2807–31.
15. European Medicines Agency (EMA). Ketoconazole - EPAR. 2014;44(September).
  16. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, et al. Effectiveness of metyrapone in treating cushing's syndrome: A retrospective multicenter study in 195 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(11):4146–54.
  17. European Medicines Agency (EMA). Bilag I produktresumé Signifor. 2014;44(0).
  18. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, Heaney AP, Auchus RJ, Gilis-Januszewska A, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(7):E2882–95.
  19. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):748–61.
  20. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, et al. LCI699, a Potent 11 $\beta$ -hydroxylase Inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: Results from a multicenter, proof-of-concept study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(4):1375–83.
  21. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, Hamrahian AH, Molitch ME, Shimizu C, et al. Osilodrostat, a potent oral 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*. 2016;19(2):138–48.
  22. Tanaka T, Satoh F, Ujihara M, Midorikawa S, Kaneko T, Takeda T, et al. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease.
  23. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1623–30.
  24. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: A preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(1):91–9.
  25. CHMP. Isturisa, INN-osilodrostat.
  26. Auchus RJ, Belaya Z, Bex M, Feelders RA, Heaney AP, Paul M, et al. Neuroendocrinology and Pituitary OR27-3 Long-Term Results from the Phase III LINC 4 Study: Osilodrostat Maintained Normal Mean Urinary Free Cortisol in Patients with Cushing's Disease, with a Favorable Safety Profile. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150>



27. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, et al. Effectiveness of metyrapone in treating cushing's syndrome: A retrospective multicenter study in 195 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(11):4146–54.
28. Fleseriu M, Petersenn S, Biller BMK, Kadioglu P, De Block C, T'Sjoen G, et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: A Phase III extension study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6).
29. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1).
30. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(10).
31. Petersenn S, Salgado LR, Schopohl J, Portocarrero-Ortiz L, Arnaldi G, Lacroix A, et al. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial. *Endocrine*. 2017;57(1).
32. Schopohl J, Gu F, Rubens R, Van Gaal L, Bertherat J, Ligueros-Saylan M, et al. Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from an open-ended, open-label extension trial. *Pituitary*. 2015;18(5).
33. Webb SM, Ware JE, Forsythe A, Yang M, Badia X, Nelson LM, et al. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1).
34. Fleseriu M, Iweha C, Salgado L, Mazzuco TL, Campigotto F, Maamari R, et al. Safety and efficacy of subcutaneous pasireotide in patients with Cushing's disease: Results from an open-label, multicenter, single-arm, multinational, expanded-access study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JULY).
35. Pivonello R, Arnaldi G, Scaroni C, Giordano C, Cannavò S, Iacuniello D, et al. The medical treatment with pasireotide in Cushing's disease: an Italian multicentre experience based on "real-world evidence". *Endocrine*. 2019;64(3).
36. Boscaro M, Bertherat J, Findling J, Fleseriu M, Atkinson AB, Petersenn S, et al. Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: Results from a 2-year, Phase II study. *Pituitary*. 2014;17(4).



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende hypofyse- og binyresygdomme

#### Formand

Claus Larsen Feltoft  
*Overlæge*

#### Indstillet af

LVS og Dansk Endokrinologisk Selskab

#### Medlemmer

Eigil Husted Nielsen  
*Overlæge*

Region Nordjylland

Marie Juul Ørnstrup  
*Afdelingslæge*

Region Midtjylland

Torben Leo Nielsen  
*Overlæge*

Region Syddanmark

*Har ikke specialet*

Region Sjælland

Mikkel Andreassen  
*Overlæge*

Region Hovedstaden

Torben Laursen  
*Overlæge, klinisk lektor*

Dansk Selskab for Klinisk farmakologi

*Deltager ikke*

Dansk Pædiatrisk Selskab

Gitte Stampe Møller  
*Klinisk farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Lone Muxøll Storkfelt  
*Sygeplejerske*

Dansk Sygepleje Selskab

Helga Vaarbjerg  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Matilde Kyst Behrens  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Gry Bispelund Knudsen  
*Patient/patientrepræsentant*

Inviteret af formanden



**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)





## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. november 2022	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag

## 11.1 Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Tabel 11-1. Vurdering af risiko for bias, Gadelha et al., 2022, LINC-4, NCT02697734**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Patienterne er randomiseret via interactiv-respons technology.
Effekt af tildeling til intervention	1 – 12 uger: Lav	I de første 12 uger var studiet dobbeltblindet.
	12 – 48 uger: Høj	Efter 12 uger blev bindingen ophævet, og studiet var herefter single-armet.
Manglende data for effektmål	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	



**Tabel 11-2. Vurdering af risiko for bias, Fleseriu et al., 2019, G2304, NCT01374906**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomisering til to doser af det samme lægemiddel
Effekt af tildeling til intervention	<b>Lav</b>	Dobbeltblinding
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	