

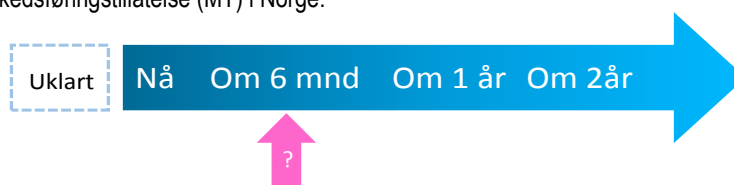


## Osilodrostat til behandling ved Cushings syndrom

Type metode: Legemiddel  
Område: Endokrinologi  
Virkestoffnavn: Osilodrostat  
Handelsnavn: N/A  
ATC-kode: H02CA  
MT søker/innehaver: Novartis Europharma Ltd.  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Osilodrostat er en steroidsynteseblokker, en hemmer av bla 11 $\beta$ -hydroxylase som katalyserer det siste steget i kortisol syntesen (2). Ved endogen Cushings syndrom (CS) sekreseres kortisol til forhøyede nivåer, dette kan skyldes overproduksjon av adrenokortikotrop hormon (ACTH) i hypofysen eller binyrebarksykdom (ikke ACTH avhengig). Osilodrostat kan ha effekt ved både ACTH avhengig og -uavhengig CS, ettersom kortisol syntetiseres i binyrebarken (3, 4).

Osilodrostat gis peroralt og dosen må titreres individuelt, og forventet indikasjon er behandling av endogen CS hos voksne.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Endogen CS er en sjelden endokrin sykdom med en insidens på 0.7–2.4 tilfeller per million per år (5). CS er forbundet med alle tegn og symptomer på forhøyet kortisol i kroppen. Det er stor variasjon i symptombildet, og utvikling av hyperkortisolisme er oftest snikende. Sentral fedme er det vanligste symptomet. Andre symptomer som er forbundet med sykdommen er tidlig osteoporoseutvikling, nevropsykiatriske problemer, hypogonadotrop hypogonadisme med redusert testosteronproduksjon hos menn og lavt østrogennivå hos kvinner. Det er relevant å gjøre undersøkelser for diabetes mellitus og hypertensjon (3, 4, 5). ACTH-avhengig CS kalles også Cushings disease (CD). Det skilles mellom endogen og eksogen CS, hvor eksogen CS skyldes tilførte glukokortikoider (salver, inhalasjoner, injeksjoner, tabletter) som har gitt forhøyede kortisolverdier (3, 4).

### Dagens behandling

Dersom eksogen CS kan utelukkes, utredes pasienten for om CS er ACTH avhengig eller -uavhengig. CS behandles primært med kirurgi i hhv. hypofysen eller binyrebarken. Ved kontraindikasjoner mot operasjon, eller i påvente av operasjon, må medikamentell behandling med steroidsynteseblokker med for eksempel peroral ketokonazol eller metopiron vurderes. Bruken av disse begrenses ofte av bivirkninger. Ketokonazol har MT for behandling av endogent CS hos voksne og ungdom over 12 år (6). Det er ingen preparater inneholdende metopiron som har MT i Norge.

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

#### Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med Cushings disease (N=69)	Osilodrostat  (Ratio 2:1 vs placebo)	Placebo	Effekt ved mean urine free cortisol $\leq$ upper limit of normal (mUFC $\leq$ ULN) ved uke 12  Sikkerhet	LINC-4 <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02697734">NCT02697734</a>  Fase III, multisenter, randomisert blindet studie over 48 uker, hvor de første 12 ukene var placebokontrollert	Oktober 2019
Japanske pasienter med Cushings syndrom (unntatt Cushings disease) (N=9)	Osilodrostat	Ingen	Effekt på mUFC og sikkerhet	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02468193">NCT02468193</a>  Fase II, enarmet	Juni 2018
Voksne pasienter med Cushings disease (N=137)	Osilodrostat	Placebo	Langtidseffekt og sikkerhet	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02180217">NCT02180217</a>  Fase III, multisenter, randomisert blindet studie over 24 uker, med randomisert withdrawal vs placebo i uke 8	Februar 2018

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

#### Hovedkilder til informasjon

- 1) *Osilodrostat*. (11. desember 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12. april 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/osilodrostat/> Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 04. januar 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cenegemrin/>
- 2) Fliseriu M et al, Osilodrostat, a potent oral 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*. 2016 Apr;19(2):138-48.
- 3) Den Norske Legeforening. Nasjonal Veileder i Endokrinologi. Hentet 15. april 2019 fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/endokrinologi-veileder/forord>
- 4) Evang JA et al, Endogent Cushings syndrom, *Tidsskr Nor Legeforen* 2006; 126: 599-602
- 5) Sharma TS et al, Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management, *Clin Epidemiol*. 2015; 7: 281-293.
- 6) EMA. Preparatomtale for Ketoconazole. Hentet 15. april 2019 fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ketoconazole-hra-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ketoconazole-hra-epar-product-information_no.pdf)

Dato for første publisering 13.05.2019  
Siste oppdatering 31.05.2019