

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_066: Osilodrostat til
behandling av endogent Cushings
syndrom hos voksne

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

14-07-2021

Statens Legemiddelverk

FORORD

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». 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. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

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

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemidlet Isturisa (osilodrostat). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet, kostnader og budsjettvirkning ved bruk av Isturisa i henhold til bestilling ID2019_066 *En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osilodrostat til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne, og godkjent preparatomtale.*

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MT-innehaveren Recordati Rare Diseases, som har levert en oppsummering av effekt, sikkerhet, kostnader samt en budsjettvirkningsmodell. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen gjort en oppsummering basert på innsendt dokumentasjon, dokumentasjon Legemiddelverket har samlet inn og innspill fra de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Bakgrunn

Isturisa er et legemiddel til behandling av Cushings syndrom (CS). Den generelle kliniske effekten av Isturisa ved behandling av CS oppnås ved hemming av kortisol syntesen og er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

CS er det kliniske bildet som er forårsaket av forhøyet kortisol i plasma (1). De mest typiske symptomer ved CS er: vektøkning med sentral fedme, lett å få blåmerker, rødmusset ansikt, proksimal myopati, rødlilla stria med bredde over 1 cm (arrdannelse i huden), utviklet osteoporose, hypertensjon eller diabetes mellitus type 2 i ung alder. Ingen av symptomene er spesifikke for sykdommen, og diagnosen kan være vanskelig å fastslå. Denne metodevurderingen omhandler endogen CS. Endogen CS er en alvorlig endokrin lidelse forårsaket av overproduksjon av kortisol i binyrebarken.

Det er to hovedtyper av endogen CS:

- Adrenokortikotrop hormon (ACTH)-avhengig CS (defineres som Cushings Disease (CD)) skyldes enten en ACTH-produserende tumor i hypofysen eller utenfor hypofysen. ACTH stimulerer til økt produksjon av kortisol i binyrene.
- ACTH-uavhengig CS skyldes økt kortisolproduksjon i binyrebarken som følge av adenom, karsinom eller binyrehyperplasi.

En rekke hormonelle tester med varierende sensitivitet og spesifisitet er nødvendig for å stille diagnosen, samt å fastslå årsaken og hovedtype av sykdom. Korrekt diagnose er absolutt nødvendig før behandling igangsettes.

Pasientgrunnlag

30 pasienter årlig anslås å være aktuelle for farmakologisk behandling av CS, basert på innspill fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Recordati anslår at 11 pasienter årlig kan forventes å bli behandlet med Isturisa fem år etter innføring.

Behandling av Cushings syndrom i norsk klinisk praksis

Målet med behandlingen er å normalisere kortisolnivået eller effekten av kortisol og eliminere symptomer på CS og behandle følgesykdommer som høyt blodtrykk, hyperlipidemi, diabetes mellitus og depresjon. Førstelinjebehandling ved CS er kirurgi. Hvis denne behandlingen ikke er kurativ eller kirurgisk behandling ikke er mulig, gis farmakologisk behandling, vanligvis i form av en steroidsyntesehemmer: ketokonazol eller metyrapon eller i form av en somatostatinanalog, pasireotid.

Internasjonale og norske retningslinjer (1, 2) anbefaler kortisolsyntesehemmere i følgende tilfeller:

- Andrelinjebehandling av CD etter kirurgi og eventuelt stråling med fortsatt høy kortisol
- Førstelinjebehandling av ektopisk ACTH-sekresjon der ACTH-sekrerende svulst ikke er lokalisert eller er metastaserende
- Som adjunktiv behandling for å redusere kortisolnivået ved binyrebarkkarsinom

Isturisa er en kortisolsyntesehemmer, som i likhet med metyrapon hemmer siste trinn i kortisolsyntesen. Ketokonazol hemmer et tidligere trinn i kortisolsyntesen. Pasireotid er en somatostatinanalog som hemmer utskillelsen av ACTH fra ACTH-sekrerende svulster. Pasireotid benyttes, ifølge klinikere Legemiddelverket har konferert med, svært sjelden til behandling av CS i Norge på grunn av lav responsrate, bivirkninger og høy pris. Metyrapon og ketokonazol anses følgelig som relevante komparatorer i denne metodevurderingen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Det finnes ingen studier med direkte sammenligning av Isturisa med relevant alternativ behandling. Publiserte resultater fra randomiserte, placebokontrollerte (RCT) studier med Isturisa viser at 77% av pasientene oppnådde en normalisering av kortisolnivået etter 12 uker placebokontrollert fase i LINC-4 studien, mens 68% av pasientene oppnådde en normalisering av kortisolnivået etter 48 uker behandling i begge de innsendte RCT-studiene. Metyrapon og ketokonazol er bare studert i retrospektive studier basert på Real World Data (RWD), og disse studiene viste normalisering av kortisolnivået hos 64% av pasientene for metyrapon og 49% av pasientene for ketokonazol. Resultater fra retrospektive studier er ikke direkte sammenlignbare med resultater fra prospektive kliniske studier blant annet fordi en kan

forvente at pasientgruppen i retrospektive studier er mer heterogen og fordi data på effekt og bivirkninger ikke er systematisk målt og registrert.

Kostnader

Legemiddelkostnader per år per pasient (maks AUP ekskludert mva.):

Ca. 787 000 NOK for osilodrostat

Ca. 99 000 NOK for metyrapon

Ca. 136 000 NOK for ketokonazol

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Isturisa ved behandling av CS vil være om lag 9,4 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Oppsummering

Innsendt dokumentasjon for Isturisa består av to placebokontrollerte randomiserte kliniske studier, som alle viser at en høy andel pasienter oppnår fullstendig respons i form av normalisering av kortisolnivå. Relativ effekt og sikkerhet mot metyrapon og ketokonazol er ikke etablert.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 CUSHINGS SYNDROM	10
1.2.1 Pasientgrunnlag	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	11
1.4 BEHANDLING AV CUSHINGS SYNDROM	12
1.4.1 Behandling med osilodrostat	12
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	12
1.4.3 Plassering av osilodrostat i behandlingstilbudet	15
1.4.4 Komparator	15
1.4.5 Behandling med ketokonazol	16
1.4.6 Behandling med metyrapon	16
2 INNSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
2.1.1 Osilodrostat	18
2.1.2 Komparatorer	23
2.1.3 Sammenligning av osilodrostat og komparatorer	24
2.1.4 Bivirkninger	25
3 KOSTNADER	28
3.1 BAKGRUNN	28
3.2 INNSENDE KOSTNADER	28
3.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDE KOSTNADER	28
3.4 RESULTATER LEGEMIDDELVERKETS OPPSUMMERING	29

4	BUDSJETTKONSEKVENSER	31
4.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING I NORGE.....	31
4.2	KOSTNAD PER PASIENT PER ÅR	32
4.3	BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR HELSETJENESTEN	32
5	OPPSUMMERING.....	33
	REFERANSE.....	35
	APPENDIKS 1 PASIENTPOPULASJON RELEVANT FOR BEHANDLING	37
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	39

LOGG

Bestilling:	ID nr 2019_016
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osilodrostat til behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Recordati Rare Diseases (Recordati AB)
Preparat:	Isturisa
Virkestoff:	Osilodrostat
Indikasjon:	Behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne
ATC-nr:	H02CA02
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	09.01.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.06.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15.02.2021
Klinikere kontaktet for første gang	25.03.2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	01.03.2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	N. A
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	N. A
Rapport ferdigstilt:	14-07-2021
Saksbehandlingstid:	149 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 149 dager.
Saksutredere:	Liv Unni Naalsund Zinajda Zolic-Karlsson
Kliniske eksperter:	Kristian Løvås, Haukeland Universitetssykehus, Johan Arild Evang, Seksjon for spesiell endokrinologi Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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

ACTH	Adrenokortikotropt hormon
Adx	Adrenalektomi
AE	Adverse event / Bivirkning
AESI	Adverse event of special interest
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BDI	Beck Depression Inventory
BLA	Bilateral adrenalektomi
CD	Cushings disease
CS	Cushings syndrom
EAS	Ektopisk ACTH-sekresjon
EMA	European Medicines Agency
GC	Glucocorticoid
GI	Gastrointestinal
HRQoL	Health-related quality of life
IPSS	Inferior petrosal sinus sampling
LLN	Lower limit of normal
MT	Markedsføringstillatelse
mUFC	Mean urinary free cortisol
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QoL	Quality of life (livskvalitet)
RCT	Randomiserte kontrollerte studier
RT	Radioterapi
RWD	Real World Data
RWE	Real World Evidence
SLR	Systematic Literature Review
TSS	Transphenoidal surgery
ULN	Upper limit of normal

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Isturisa (osilodrostat). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Isturisa i henhold til bestilling ID2019_066: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osilodrostat til behandling av endogent Cushings syndrom (CS) hos voksne.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Recordati Rare Diseases (heretter kun kalt Recordati). Recordati har levert en oppsummering av kostnader og budsjettvirkningsmodell der Isturisa er sammenlignet med tre legemidler som har indikasjon for CS i Norge: metyrapon, ketokonazol og pasireotid.

Isturisa fikk markedsføringstillatelse i Europa 09.01.2020 via sentralisert prosedyre i European Medicines Agency (EMA) (3). Isturisa ble tilkjent orphan status for behandling av CS (4). Markedsføringstillatelse gjelder til bruk hos voksne pasienter med endogen CS.

1.2 CUSHINGS SYNDROM

CS er det kliniske bildet som er forårsaket av forhøyet kortisol i plasma (1). Eksogen CS er et resultat av tilførsel av glukokortikoider i salver, inhalasjoner, injeksjoner og tabletter. Denne metodevurderingen omhandler endogent CS. Endogent CS er en alvorlig endokrin lidelse forårsaket av overproduksjon av kortisol i binyrebarken.

Det er to hovedtyper av endogen CS:

- ACTH-avhengig CS skyldes enten en ACTH-produserende tumor i hypofysen eller utenfor hypofysen. Adrenokortikotrop hormon (ACTH) stimulerer til økt produksjon av kortisol i binyrene. Cushings sykdom (CD) betegner den hypofyseavhengige CS. CD er den vanligste formen for CS og utgjør omkring 70% av tilfellene (5). Hypofysetumoren er vanligvis et adenom (godartet svulst), kun 10 % av CD-tilfellene skyldes et karsinom (ondartet svulst).
- Økt kortisolproduksjon i binyrebarken er årsak til ACTH-uavhengig CS. Denne formen kan skyldes adenom eller karsinom i binyrene eller binyre hyperplasi.

Årsaken til endogent CS er delvis kartlagt ved påvisning av en rekke ulike genetiske avvik.

De mest typiske symptomer er: vektøkning med sentral fedme, lett å få blåmerker, rødmusset ansikt, proksimal myopati, rødlig stria med bredde over 1 cm (arrdannelser i huden), utviklet osteoporose, hypertensjon eller diabetes mellitus type 2 i ung alder.

Det finnes kortisolreseptorer i en rekke vev, som er opphav til det mangfoldige symptombildet. Reseptorer i hjernen forklarer nevropsykiatriske symptomer, der depresjon er vanligst forekommende og opptrer hos 50-80% av pasientene med CD. Reseptorer i muskulatur gir opphav til muskelsvinn og proksimal myopati. Kortisoleffekter i muskler, fettvev og lever er årsak til nedsatt glukosetoleranse, diabetes mellitus og hyperlipidemi.

Ingen av symptomene er spesifikke for sykdommen, og diagnosen kan være vanskelig å fastslå. En rekke hormonelle tester med varierende sensitivitet og spesifisitet er nødvendig for å stille diagnosen, samt å fastslå årsaken og hovedtype av sykdom. Korrekt diagnose er absolutt nødvendig før behandling igangsettes.

1.2.1 Pasientgrunnlag

Forekomsten av CS angis å ligge mellom 0,2 og 5,0 tilfeller per million innbyggere per år, mens prevalensen er 5,9 per 100 000 på verdensbasis (6). Recordati har innhentet informasjon fra det norske fagmiljøet som anslår at insidensen i Norge antas å ligge i området 2,4 per million per år. Det finnes ikke data på prevalensen i Norge, så Recordati har lagt til grunn at den er lik den globale prevalensen.

Basert på den globale prevalensen, så vil det være ca. 250 tilfeller av CS i den voksne befolkningen i Norge. Recordati har basert seg på innspill fra kliniske eksperter og har anslått at 10% av disse ikke gjennomgår kirurgi og at 22% av de som gjennomgår kirurgi ikke oppnår tilfredsstillende effekt av kirurgi. Det vil følgelig være 75 pasienter med behov for annen behandling. Av disse er det anslått at 30 pasienter får legemiddelbehandling for CS og 45 får annen ikke-farmakologisk behandling. De 30 pasientene vil antagelig fordele seg på alle tilgjengelige legemiddelalternativer, da responsen ikke er 100% for noen av de. I beste fall vil 50-70% av pasientene respondere på tilgjengelig legemiddelbehandling. Det eksisterer således et udekket medisinsk behov, som EMA har lagt til grunn for å tilkjenne Isturisa status som orphan drug (4). Dersom osilodrostat kan bidra til å dekke dette behovet, kan antall pasienter som får legemiddelbehandling forventes å øke. Recordati anslår at antallet kan forventes å øke fra 30 til 31 pasienter 5 år etter innføring av osilodrostat og at 11 pasienter årlig kan forventes å bli behandlet med osilodrostat fem år etter innføring.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at antall pasienter med behov for legemiddelbehandling kan være noe høyere enn det Recordati har forutsatt, uten at en slik mulig økning er tallfestet. Det er vist at en stor andel av pasienter med CD, som gjennomgår kirurgi, får residiv og det kan antas at ca. halvparten av pasienter med CD vil få behov for annen behandling i løpet av 10 år etter kirurgi.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

CS er en alvorlig sykdom som påfører pasienten svekkelse og betydelig sykdomsbyrde i form av følgesykdommer og økt dødelighet i forhold til normalbefolkningen på grunn av dette (5).

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV CUSHINGS SYNDROM

1.4.1 Behandling med osilodrostat

- *Indikasjon*
Behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne.
- *Virkningsmekanisme*
Osilodrostat hemmer syntesen av kortisol via en sterk hemming av 11 β -hydroksylase (CYP11B1), enzymet som er ansvarlig for det siste trinnet i biosyntesen av kortisol i binyrene. CS er karakterisert ved forhøyet utskillelse av kortisol. Denne direkte effekten på kortisolsyntesen medfører at osilodrostat er effektiv ved alle typer endogen CS uavhengig av årsak.
- *Dosering*
Normal vedlikeholdsdose i kliniske studier varierte mellom 2 og 7 mg to ganger daglig. Anbefalt startdose med osilodrostat er 2 mg to ganger daglig. Hos pasienter med asiatiske opprinnelse, anbefales en startdose på 1 mg to ganger daglig.
Dosen kan titreres gradvis (initialt med doseøkninger på 1 eller 2 mg) basert på individuell respons og toleranse, med mål om å oppnå normale kortisolnivåer. Det er anbefalt å monitorere kortisolnivåene (f.eks. 24-timers fritt kortisol i urin, kortisol i serum/plasma) med 1-2 ukers mellomrom inntil adekvat klinisk respons opprettholdes.
Doseøkninger må ikke foretas oftere enn én gang hver 1-2 uker, og skal baseres på resultater fra kortisolmålinger og etter individuell klinisk respons.
Maksimalt anbefalt dose av osilodrostat er 30 mg to ganger daglig.
- *Bivirkninger*
De hyppigste rapporterte bivirkningene i den pivotale fase III-studien med osilodrostat var binyrebarkinsuffisiens (hypokortisolisme) (51%), fatigue (44%), ødem (21%), oppkast (22%), kvalme (42%) og hodepine (34%).
Hypokortisolisme kan oppstå når som helst i behandlingsforløpet, og kortisolnivået bør derfor måles regelmessig og pasientene bør gjøres oppmerksomme på symptomene på lave kortisolnivåer.

For utfyllende informasjon om osilodrostat henvises til preparatomtalen til Isturisa (7).

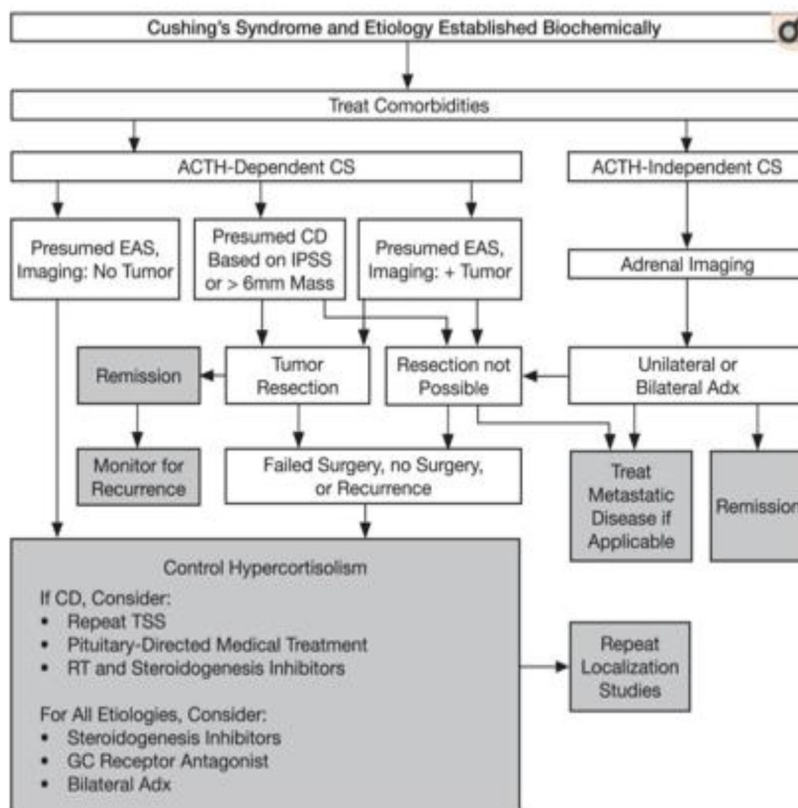
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det eksisterer ikke nasjonale faglige retningslinjer utgitt av Helsedirektoratet for behandling av endogent CS. Den fagmedisinske forening for endokrinologi har gitt ut en nasjonal veileder i endokrinologi. I denne

veilederen beskrives diagnostikk av CS (8) samt legemiddelbehandling av hyperkortisolisme (1). Basert på konsensus i en arbeidsgruppe nedsatt av The Endocrine Society i 2015, ble det utgitt en internasjonal veileder (2). Både den nasjonale og den internasjonale veilederen stadfester at kirurgi er førstelinjebehandling såfremt det er mulig.

Målet med behandlingen er å normalisere kortisolnivået eller effekten av kortisol og eliminere symptomer på CS, samt å behandle følgesykdommer som høyt blodtrykk, hyperlipidemi, diabetes mellitus og depresjon (2).

Algoritmen for behandling av Cushings syndrom som beskrevet i veilederen er vist i figur 1 (2).



Figur 1 Behandlingsveileder fra The Endocrine Society (2).

ACTH, adrenocorticotrop hormone; Adx, adrenalectomy; CD, Cushing's disease; CS, endogenous Cushing's syndrome; EAS, ectopic ACTH secretion; GC, glucocorticoid; IPSS, inferior petrosal sinus sampling; RT, radiotherapy; TSS, transsphenoidal surgery.

Førstelinjebehandling ved CS er kirurgi. Ved CS vil kirurgisk behandling rettet mot hypofysetumoren i de fleste tilfellene være kurativ. Hvis denne behandlingen ikke er kurativ gis farmakologisk behandling rettet mot tumoren med somatostatinanalog, for eksempel pasireotid, eller dopaminantagonist eller det gis steroidsyntesehemmere: ketokonazol eller metyrapon. Ved ektopisk ACTH syndrom (ACTH-produserende tumor utenfor hypofysen) er det som regel ikke mulig å fjerne primærtumor radikalt, og palliativ terapi

må gis, enten i form av bilateral adrenalectomi eller behandling med kortisolsyntesehemmer. Adenom eller karsinom i binyrebarken krever kirurgi.

Kortisolsyntesehemmere anbefales i følgende tilfeller (2):

- Andrelinjebehandling av CD etter kirurgi og eventuelt stråling med fortsatt høy kortisol.
- Førstelinjebehandling av ektopisk ACTH-sekresjon (EAS) der ACTH-sekretende svulst ikke er lokalisert eller er metastaserende
- Som adjunktiv behandling for å redusere kortisolnivået ved binyrebarkkarsinom

Tre legemidler til behandling av CS er markedsført i Norge. Somatostatinanalogen pasireotid har indikasjon for CD (hypofyseavhengig CS), mens ketokonazol og metyrapon har indikasjon for endogent CS. Metyrapon har også indikasjon for diagnostikk av ACTH-mangel og for differensialdiagnostisering av ACTH-avhengig CS.

Tabell 1 Markedsførte legemidler i Norge til bruk ved CS per juni 2021 og antall brukere i 2020

Virkestoff	Preparat	Virkningsmekanisme	Indikasjon	Antall brukere 2020 ¹
Pasireotid	Signifor	Somatostatinanalog	CD hos voksne	17
Metyrapon	Metycor	Steroidsyntesehemmer	CS	16
Ketokonazol	Ketokonazol	Steroidsyntesehemmer	CS >12 år	13

¹ Kilde: www.reseptregisteret.no

Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med så benyttes pasireotid svært sjelden til behandling av CD i Norge. Brukerne av dette legemidlet kan derfor antas å benytte det for akromegali, som det også er godkjent for. De anslår at 1-2 pasienter i Norge benytter pasireotid for CD.

Metyrapon, som hemmer de samme enzymene i steroidsyntesen som osilodrostat, gir økt nivå av intermediærer i steroidsyntesen med androgen effekt. Metyrapon har derfor ofte blitt regnet som førstevalg hos menn, mens ketokonazol, som primært virker tidligere i kortisolsyntesen, og dermed ikke gir høye androgener, har vært førstevalg hos kvinner. Siden CD er ca. 4,5 ganger så hyppig hos kvinner som hos menn, skulle man tro at det var flere pasienter som brukte ketokonazol enn metyrapon. De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår likevel at forholdet mellom disse to er ganske likt, som vi også ser av Reseptregisteret. Ketokonazol har en rekke interaksjoner med andre legemidler, som hindrer bruk. Det er også et mer krevende testregime på ketokonazol. Andelen med rapportert effekt av metyrapon er noe høyere (60%) (9) enn andelen som har vært rapportert med effekt av ketokonazol (ca. 50%) (10). I tillegg benyttes også Dostinex (kabergolin) utenfor godkjent indikasjon til et fåtall pasienter. Når pasireotid brukes så sjeldent, så skyldes det bivirkningsprofilen, relativt lavt antall

med effekt, drøyt 40% (11) og høy pris, ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har lyst ut anbud på legemidler til sjeldne sykdommer, der metyrapon og ketokonazol inngår. De to virkestoffene vil ikke bli vurdert som likeverdige. Pasireotid inngår i anbud på legemidler til behandling av nevroendokrine svulster. Selv om pasireotid har indikasjon for CD er den lite brukt i Norge i henhold til klinikere og er derfor ikke relevant komparator i denne metodevurderingen.

1.4.3 Plassering av osilodrostat i behandlingstilbudet

I henhold til behandlingsalgoritmen i veilederen til The Endocrine Society, så vil osilodrostat, som er en kortisolsyntesehemmer, kunne gå inn som et alternativ i andre linje etter kirurgi hos pasienter som ikke har fått tilstrekkelig behandlingseffekt og til pasienter som ikke kan eller vil opereres. Osilodrostat vil kunne erstatte metyrapon og ketokonazol. Valg av legemiddel vil i stor grad avhenge av hva som gir best effekt ved en dose som ikke gir uakseptable bivirkninger hos den enkelte pasient. Det vil være individuelle variasjoner i hvilket preparat som gir best effekt.

De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at osilodrostat kan ha flere fordeler framfor metyrapon og ketokonazol. De kliniske ekspertene mener at en høy andel av pasientene kan oppnå effekt, det doseres to ganger daglig og behandlingen synes å redusere kortisolet relativt mye. En ulempe med høy kortisolreduksjon er at mange pasienter får hypokortisolisme som bivirkning. Dette kan reduseres med dosejustering eller ved å legge til substitusjonsbehandling med kortison. Klinikene som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at fra et medisinsk perspektiv er det rimelig å anta at flere av de som nå starter på ketokonazol og metyrapon kan bytte til osilodrostat, hvis legemiddelet innføres til bruk i norsk klinisk praksis. Det er liten grunn til å skifte over for de pasienter som står på et av de nevnte medikamenter, dersom de har god effekt, lite bivirkninger, og det går greit å ta tablett 3-4 ganger daglig.

1.4.4 Komparator

Basert på klinisk praksis og gjeldende retningslinjer mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er metyrapon og ketokonazol.

Basert på innspill fra kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, så anser vi ikke pasireotid som aktuell komparator på bakgrunn av at legemidlet benyttes svært lite i norsk klinisk praksis til den aktuelle populasjonen.

1.4.5 Behandling med ketokonazol

- *Indikasjon*

Behandling av endogent Cushings syndrom hos voksne og ungdom over 12 år.

- *Virkningsmekanisme*

Ketokonazol er en steroidsyntesehemmer og er en potent hemmer av kortisolsyntese n via hemming av flere cytokrom P450-enzymmer i binyrene.

- *Dosering*

Anbefalt startdose er 400–600 mg per døgn (2-3 tabletter) fordelt på to eller tre doser. Denne dosen kan økes ganske raskt til 800-1200 mg per døgn i to eller tre oppdelte doser. Daglig dose av ketokonazol skal justeres periodisk på individuelt grunnlag i den hensikt å normalisere fritt kortisol i urin og/eller plasmakortisolnivåer.

Når den effektive dosen ketokonazol er etablert, kan overvåking av kortisol i urin og/eller plasmakortisolnivåer utføres hver 3. til 6.måned.

Ved binyreinsuffisiens og avhengig av hendelsens alvorlighetsgrad, skal dosen av ketokonazol reduseres med minst 200 mg/døgn eller seponeres midlertidig og/eller en

kortikosteroidbehandling tilføyes til hendelsen forsvinner. Ketokonazol kan deretter initieres på nytt ved en lavere dose.

Behandling med ketokonazol kan stanses brått uten behov for progressiv dosereduksjon når en endring av den terapeutiske strategien er ønsket.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene er binyreinsuffisiens, kvalme, oppkast, abdominale smerter, diaré, pruritus, utslett og økte leverenzymmer.

Den alvorligste bivirkningen er hepatotoksisitet, hovedsakelig som hepatocellulær toksisitet, men også som kolestatisk skade eller et blandet toksisitetmønster. Forekomsten av slik skade er 1/15 000. Leverenzymmer skal overvåkes hyppig. Før behandlingen startes er det obligatorisk å måle leverenzymmer og informere pasienten om risiko for hepatotoksisitet.

Grunnet den kjente hepatotoksisiteten til ketokonazol, må ikke behandling initieres hos pasienter med leverenzymmer over 2 ganger den øvre normalgrensen.

For utfyllende informasjon om ketokonazol henvises til preparatomtalen til Ketoconazol HRA (12).

1.4.6 Behandling med metyrapon

- *Indikasjon*

Behandling av pasienter med Cushings syndrom.

Som diagnostisk test av ACTH-mangel og ved differensialdiagnostisering av ACTH-avhengig Cushings syndrom.

- *Virkningsmekanisme*

Metyrapon hemmer enzymet 11 β -hydroxylase, som utfører siste trinn i syntesen av kortisol og også aldosterone fra deres prekursorer.

Dosering

Terapeutisk bruk:

Oppstartsdose kan variere fra 250 mg til 1000 mg per dag (1 – 4 kapsler) avhengig av alvorlighetsgrad av hyperkortisolismen og årsaken til Cushings syndrom. Vanlig vedlikeholdsdose varierer mellom 500 og 6000 mg/dag. Dosen bør fordeles på tre eller fire doser.

Den daglige dosen bør justeres etter noen dager med sikte på å senke gjennomsnittlig kortisolnivå i plasma/serum og eller 24-timers fritt kortisolnivå i urinen til en normal målverdi eller til maksimal tolerert dose av metyrapon er nådd. Kontroll av kortisolnivå bør utføres en gang i uken til optimale nivåer er nådd. Videre kan det gå en til to måneder mellom kontrollene.

Det finnes ikke spesifikke doseanbefalinger til barn eller eldre. Dosen justeres individuelt basert på kortisolnivåer og toleranse.

- *Bivirkninger*

Hyppigste bivirkninger er svimmelhet, hodepine, tretthet, hypotensjon, kvalme og oppkast.

For utfyllende informasjon om metyrapon henvises til preparatomtalen til Metycor (13).

Bivirkningsprofil for ketokonazol og metyrapon er til dels ulik grunnet forskjellig virkningsmekanisme.

Ketokonazol har interaksjoner med en rekke legemidler og behandlingen kan gi hepatotoksitet. Pasienter må følges nøye og dette begrenser bruken.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Dokumentasjonsgrunnlaget innsendt av Recordati for osilodrostat består av fire kliniske studier. To av disse studiene, LINC-3 og C1201, danner grunnlaget for markedsføringstillatelsen. Tre av studiene, LINC-studiene, er utført på pasienter med CD. Den pivotale fase 3-studien, LINC-3, har en første fase som er åpen og uten kontrollarm, men har så en dobbeltblindet og randomisert seponeringsfase der den ene armen fortsetter med osilodrostat og den andre armen får placebo. LINC-2 er en oppfølgingsstudie av fase 2-studien LINC-1, åpen og uten kontrollarm, for å studere langtidseffekt og sikkerhet. LINC-4 er dobbeltblindet randomisert og placebokontrollert i første fase og fortsetter som en åpen studie med osilodrostat. Den fjerde studien, C1201, er en åpen fase 2 studie uten kontrollarm med pasienter som har CS som ikke er relatert til hypofysen. CD var eksklusjonskriterium i denne studien. Svært på pasienter ble inkludert i denne studien, og EMA vurderte at studien ikke ga grunnlag for å si noe om effekt til denne pasientgruppen. MT for CS som ikke er relatert til hypofysen, ble innvilget på grunnlag av en kombinasjon av et resonnement knyttet til virkningsmekanisme og et stort udekket medisinsk behov (3). Legemiddelverket mener at de to RCT-studiene, LINC-3 og LINC-4 er mest relevante for oppsummering av effekt og vil fokusere på resultatene fra disse.

Videre har Recordati sendt inn studier som dokumenterer klinisk effekt og sikkerhet av de tre aktuelle komparatorene, pasireotid, ketokonazol og metyrapon. De innsendte studier danner alle grunnlaget for markedsføringstillatelsen til de enkelte preparater. Legemiddelverket har valgt å ikke presentere innsendte studier for pasireotid, da denne ikke er relevant komparator (se kapittel 1.4.4).

Recordati har utført systematisk litteratursøk (SLR) i relevante databaser for å identifisere og oppsummere relevant klinisk dokumentasjon inkludert randomiserte kontrollerte kliniske studier (RCT) og ikke-randomiserte kontrollerte studier relatert til behandling av pasienter med CS. Søkestrategi, søkeresultater og seleksjon av studier er dokumentert. Det ble ikke funnet andre RCT-studier enn de innsendte.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert og er relevante for metodevurderingen:

2.1.1 Osilodrostat

Tabell 2 Oversikt over kliniske studier av osilodrostat

Studie	LINC-3 (14)	LINC-4 (15)
Design	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsfase på 8 uker, etter en åpen første fase på 26 uker.	Fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert første fase på 12 uker med åpen oppfølging uten kontrollarm

Populasjon	MT-studie Oppfølgingstid: 48 uker	Oppfølgingstid: 48 uker. Videre en frivillig forlenging til uke 82 (19 mnd)
	Pasienter med CD Alder 18-75 år n=137	Pasienter med CD Alder 18-75 år n=73
Intervensjon	Osilodrostat tabletter 2mg to ganger daglig som startdose, titrert opp til maks 30mg x2 basert på mUFC og sikkerhet	Osilodrostat tabletter 2mg to ganger daglig som startdose, titrert opp til maks 20mg x2 basert på mUFC og sikkerhet i de første 12 uker og evt videre til 30mgx2 avhengig av effekt.
Komparator	Placebo tabletter i uke 27-34	Placebo tabletter i uke 1-12
Primære utfallsmål	Andel pasienter i hver arm som fortsatt responderer* etter 8 uker seponeringsfase.	Andel pasienter i hver arm som responderer* ved uke 12
Sekundære utfallsmål	Andel pasienter som responderer etter uke 24 uten doseøkning mellom uke 12 og 24.	Andel pasienter som responderer* ved uke 36 samlet for alle randomiserte pasienter som fikk osilodrostat
Resultat Andel med UFC≤ULN på tidspunkt for primært utfall	68 %***	77 %

*Respondent definert som $mUFC \leq ULN$. mUFC=mean urinary free kortisol, ULN=upper limit of normal

**Fullstendig respons: $mUFC \leq ULN$ ved alle målinger uten doseøkning etter initialfasen

Partiell respons: $mUFC > ULN$, men mer enn 50% redusert fra baseline

Overall respons= summen av pasienter med fullstendig og partiell respons

*** Andel av den totale populasjonen med fullstendig respons ved uke 24 (før randomisering)

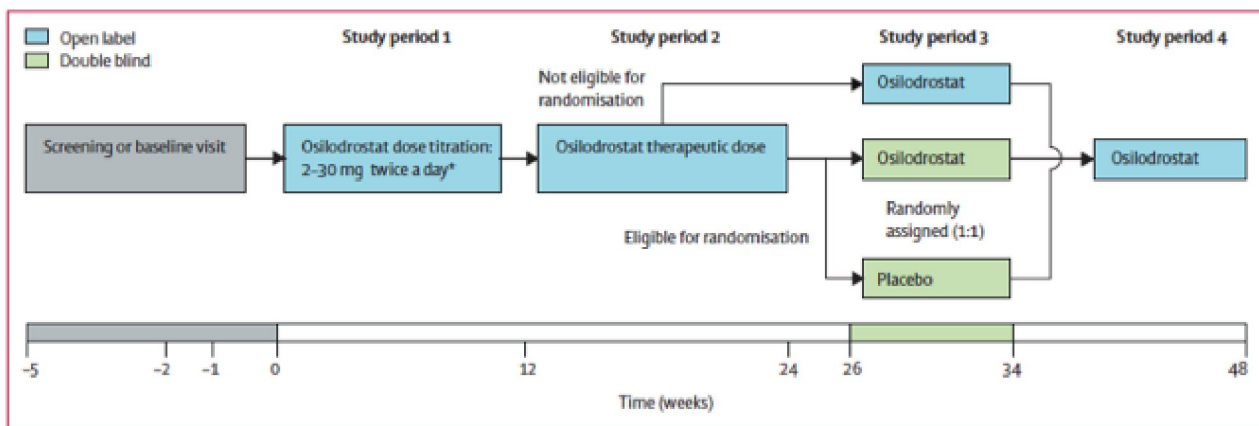
LINC3

Dette var en pivotal fase III studie som hadde som formål å undersøke effekt og sikkerhet av osilodrostat ved CD. Studiens design, basert på randomisert dobbeltblindet og placebokontrollert seponering, er vist i Figur 1. Ved første besøk ble pasientene screenet for studiens inklusjonskriterier:

- alder mellom 18 og 75 år
- bekreftet CD etter gjennomført hypofysekirurgi eller stråling eller begge deler
- eventuelt ønsket ikke kirurgi

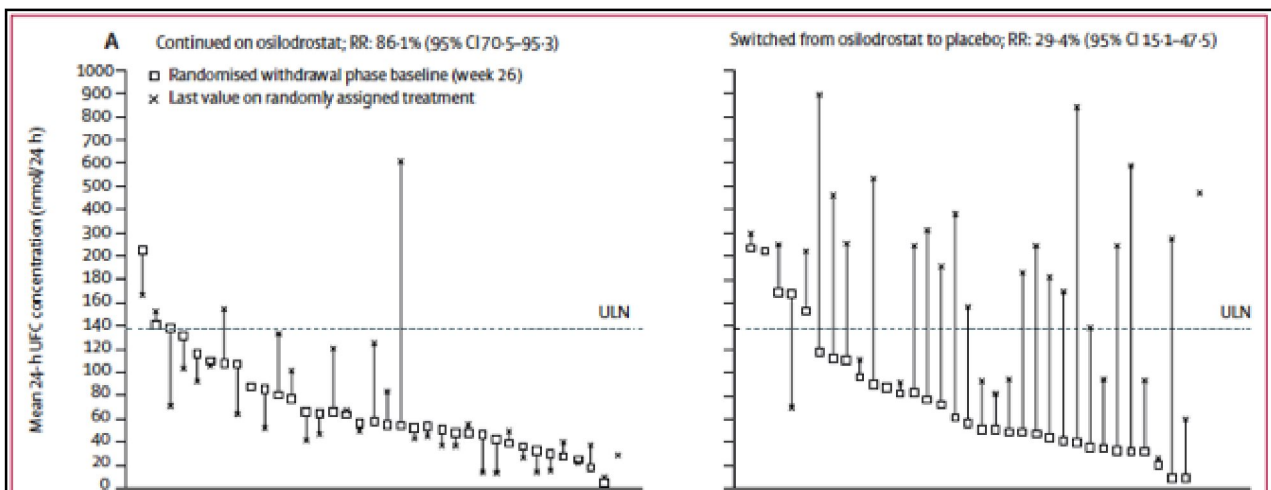
Studien besto av fire faser, illustrert i Figur 1. I fase 1 fikk alle deltakerne osilodrostat med en startdose på 2 mg to ganger daglig som perorale tabletter. Dosen ble trappet opp hver andre uke basert på effekt og toleranse til en dose som ga en 24-timers fri kortisol i urin (UFC) lavere enn øvre grense for normalområdet (ULN). Maksimal dose var 30 mg to ganger daglig. Dersom UFC ble målt til lavere enn nedre grense for normalområdet (LLN), ble dosen redusert. I fase 2 sto pasientene fast på den terapeutiske dosen som var fastsatt i fase 1. Deltakerne fortsatte på åpen behandling med osilodrostat til

de ble randomisert i uke 26. Alle deltakere som i uke 24 hadde en UFC som var mindre eller lik ULN og ikke hadde endret dose i løpet av fase 2 (uke 12-24), ble randomisert 1:1 til å motta enten osilodrostat eller placebo dobbeltblindet i uke 26 til 34. Deltakere som ikke oppfylte kriteriet for randomisering, fortsatte åpent på osilodrostat. Fase fire (uke 35-48) var åpen og alle deltakere fikk osilodrostat. Dosejustering var tillatt gjennom hele studieperioden basert på respons og toleranse.



Figur 1 LINC 3 studiedesign

Det primære målet med studien var å sammenligne responsraten ved slutten av fase 3 (uke 34) mellom deltakerne som var randomisert til osilodrostat med de som var randomisert til placebo i fase 3. Kravet til å bli randomisert i fase 3 var at de hadde oppnådd fullstendig respons i uke 24 uten doseendring i perioden mellom uke 12 og uke 24. En fullstendig respons var definert som 24 timers UFC mindre eller lik ULN. Figur 2 viser endring i UFC fra baseline (□-markøren), til siste uke av fase 3 (x-markøren), i de to behandlingsarmene for hver enkelt av de randomiserte pasientene.



ULN= upper limit of normal range

Figur 2 24 timers UFC i uke 26 og uke 34

Tabell 2 Primært endepunkt LINC 3 studien – antall og andel deltakere med fullstendig respons etter 34 uker

	Antall respondenter/antall randomisert til gruppe	Andel respondenter	Odds ratio (95% CI)	p-verdi
Osilodrostat	31 / 36	86,1%	13,7 (3,5 – 53,4)	<0,0001
Placebo	10 / 34	29,4 %		

Tabell 2 viser antall pasienter med fullstendig respons i de to behandlingsarmene etter 8 uker (periode 3) der 34 pasienter var randomisert til å motta placebo og 36 pasienter var randomisert til å motta osilodrostat. I løpet av disse 8 ukene, så sank andelen med fullstendig respons fra 100% til 86% i osilodrostatarmen, og fra 100% til 29% i placeboarmen.

Antall respondenter på andre tidspunkt er målt som sekundære utfallsmål.

Tabell 3 viser resultater for alle deltakere, både randomiserte og ikke randomiserte. Deltakere som ikke hadde fullstendig respons i uke 24 eller som hadde doseendring mellom uke 12 og uke 24 ble ikke randomisert men fortsatte på osilodrostat. Resultatene viser at effekten holder seg over tid. Etter 48 uker var det 66% av de som deltok i studien som hadde fullstendig respons og 76% totalt som hadde oppnådd en respons. En delvis respons var definert som en 24 timers UFC høyere enn ULN, men som hadde mer enn 50% reduksjon i UFC fra baseline.

Tabell 3 Andel respondenter på ulike tidspunkt (24-timers UFC) av det totale antall deltakere

	Antall med fullstendig respons	Andel med fullstendig respons	Antall med delvis respons	Andel med delvis respons	Totalt antall med respons (fullstendig eller delvis)	Andel totalt med respons (fullstendig eller delvis)
12 uker	98 / 137	71,5 %	19 / 137	13,9 %	117 / 131	85,4 %
24 uker	93 / 137	67,9 %	20 / 137	14,6 %	113 / 137	82,5 %
48 uker	91 / 137	66,4 %	13 / 137	9,5 %	104 / 137	75,9 %

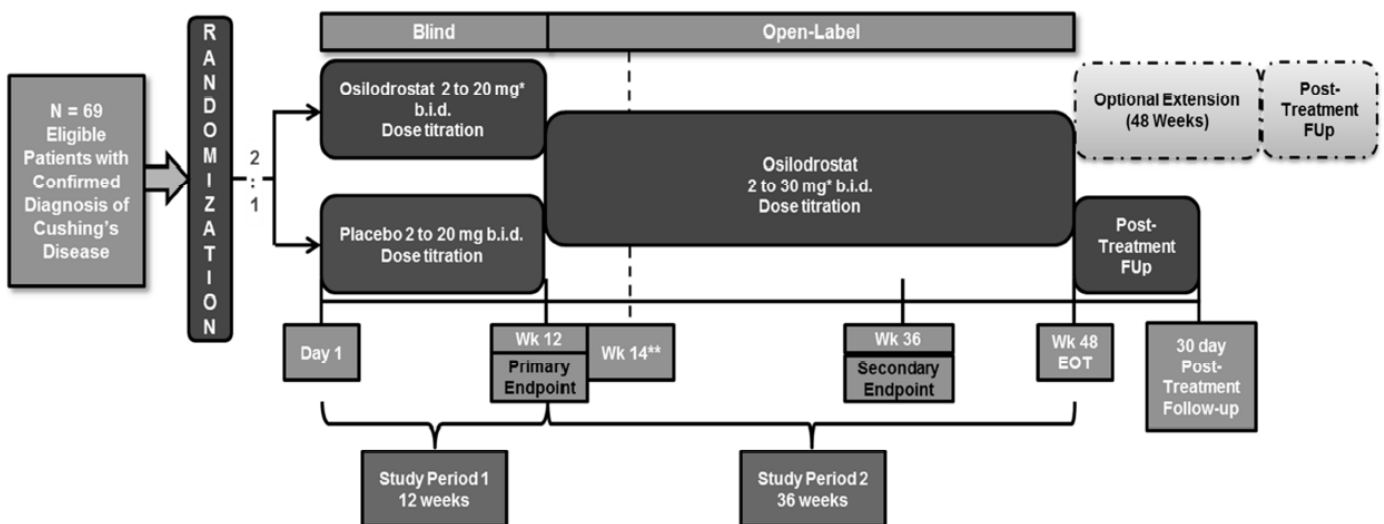
Reduksjon i fritt kortisol i urin ble fulgt av forbedringer i en rekke kliniske symptomer på CS: redusert kroppsvekt, BMI, fastende glukose, systolisk og diastolisk blodtrykk og total kolesterol. Forbedringen inntrådte raskt etter oppstart av osilodrostat og vedvarte i hele studiens observasjonstid (14). Det ble også rapportert om klinisk betydningsfull bedring i helse relatert livskvalitet og depresjon (14).

En relativt høy andel av deltakerne som fikk placebo opprettholdt fullstendig respons etter 8 uker uten osilodrostat. Selv om osilodrostat er en reversibel enzymhemmer, så kan det se ut som den kliniske effekten vedvarer en stund etter seponering. Dette medfører at det ikke kunne fastslås om osilodrostatbehandlingen kan medføre en forverring av hyperkortisolismen etter seponering. Forskerne bak studien har ingen forklaring på hvorfor effekten vedvarer etter seponering.

Dosen som krevdes for å oppnå respons var i gjennomsnitt 9,7 mg per dag (5mg to ganger daglig).

LINC4

Effekt og sikkerhet av osilodrostat ble undersøkt i en 12 uker lang randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, som var etterfulgt av 36 uker åpen oppfølging der alle pasienter fikk osilodrostat (15). Studiens formål var å vise osilodrostats fortrinn mot placebo når det gjelder å oppnå fullstendig respons uttrykt ved at $mUFC \leq ULN$ i uke 12 etter oppstart av behandling. Studiedesign er skissert i figur 3 .



Figur 3 LINC 4 Studiedesign

Studios inklusjonskriterier var tilsvarende som for LINC 3. 48 pasienter ble inkludert i osilodrostatarmen og 25 pasienter i placeboarmen. I den åpne delen, uke 13–72, fikk alle 73 pasientene osilodrostat. Resultatene viser en fullstendig respons hos 77% av pasientene i osilodrostatarmen ved uke 12, mens 2 av pasientene i placeboarmen hadde fullstendig respons. Responsen er imidlertid varierende på de ulike målepunktene, høyest ved uke 32 da den er på 88% og lavest ved uke 72 da den er 58%. Gjennomsnittsdose for å oppnå effekt i denne studien var 8,7 mg/dag.

2.1.2 Komparatorer

Tabell 4 Oversikt over kliniske studier av komparatorer

Studie	Metyrapon (9)	Ketokonazol (16)	Ketokonazol (10)
Design	Retrospektiv, multisenter studie. Oppfølgingstid: 3 dager til 11 år, gj.snitt.: 8 mnd	Retrospektiv, multisenter, kohortstudie Oppfølgingstid: 1 -72 mnd	Retrospektiv, multisenter, kohortstudie Oppfølgingstid opptil 135 mnd
Populasjon	Pasienter med CS Alder: 1-81 år, gj.snitt: 46 år, n=195	Pasienter med CD, Alder 18-73 år n=38	Pasienter med CD, Alder 8-87 år N=200
Intervensjon	Metyrapon 500 – 4000 mg daglig fordelt på 2-4 doser. Gj.snittsdose: 1080-2120 i ulike grupper av pasienter	Ketokonazol 200 – 1200mg daglig	Ketokonazol 200-1200mg daglig
Komparator	Ingen	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	Endringer i UFC og CDC før og under behandling Bivirkninger	Antall pasienter som oppnådde UFC≤ULN	Antall pasienter som oppnådde UFC≤ULN
Sekundære utfallsmål	Fullstendig respons definert som UFC≤ULN	Ingen rapportert	Fysiske tegn og kliniske tegn
Resultater (% som oppnådde fullstendig respons)	64%	45%	49%

UFC = Urinary free cortisol, CDC=serum cortisol day curve, ULN=upper level of normal

Metyrapon

Metyrapon ble undersøkt i en retrospektiv observasjonsstudie av pasienter med CS ved medisinske sentre i England og Wales. Journalene til 195 pasienter i alderen 1 til 81 år, som var behandlet med metyrapon ble gjennomgått. Populasjonen i denne studien er vesentlig mer heterogen med hensyn på alder og sykdomsbilde enn populasjonen i osilodrostatstudiene. 64% av pasientene som brukte metyrapone over 6 måneder eller mer oppnådde fullstendig respons i form av UFC lavere enn øvre grense av normalområdet. Det var kun 34 av pasientene i studien som hadde målinger av UFC etter 6 måneder.

Ketokonazol, 2008

Ketokonazols effekt på hormonnivå og uønskede effekter i pasienter med CD ble undersøkt i en retrospektiv studie ved en klinikk i Frankrike. 38 pasienter med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 23 måneder ble undersøkt. Populasjonen inngår i studien som er publisert i 2014, omtalt nedenfor. 45% av

pasientene oppnådde fullstendig respons med et kortisolnivå innenfor normalområdet. 13% av pasientene stoppet behandlingen i løpet av den første uken på grunn av intoleranse.

Ketokonazol, 2014

I denne studien ble det gjennomført en retrospektiv gjennomgang av pasienter som hadde fått behandling for CD med ketokonazol ved 14 klinikker i Frankrike. Tidsperioden var overlappende med studien fra 2008, slik at det er grunn til å anta at de samme pasienter inngår i begge studier. Denne studien omfatter 200 pasienter hvorav 49% oppnådde normale kortisolverdier. Forfatterne påpeker at 32 av pasientene (16%) ikke var titrert opp til maksimal dose til tross for at de ikke hadde full respons og ikke hadde bivirkninger som begrenset dosen.

2.1.3 Sammenligning av osilodrostat og komparatorer

Recordati har levert en naiv indirekte sammenligning av effektdata basert på responsrater mellom osilodrostat og metyrapon og ketokonazol. Denne oversikten over responsrater fra de relevante studiene er vist i Tabell 5. Sammenligningen med pasireotid anses ikke relevant da pasireotid brukes svært lite til denne pasientgruppen i Norge.

I Tabell 5 vises en oversikt over de responsdata som er publisert for de ulike preparatene.

Tabell 5 Oversikt over responsrater i de innsendte studier

	Osilodrostat		Ketokonazol	Metyrapon
	LINC 3 (14) (ITT: N=137)	LINC 4 (15) (ITT: N=73)	Castinetti et al 2014 (10) (N=200)	Daniel et al 2015 (9) (N=195)
Oppfølgingstid	48 uker	48 uker	1 dag – 9 år	3 dager – 11 år
Fullstendig respons	67,9%	68,5%	48,5%	Ca 64%*
Delvis respons	14,6%	11,0%	25,5%	Ikke rapportert
Totalt med respons	82,5%	79,5%	74%	Ikke rapportert

*gjelder de 38 pasientene som fikk metyrapon monoterapi i mer enn 6 mnd

Legemiddelverkets oppsummering av innsendt klinisk dokumentasjon

På grunn av sykdommens alvorlighetsgrad så er muligheten til å gjennomføre placebokontrollerte studier begrenset. LINC-studiene er designet med perioder med placeboarm på 8 og 12 uker. For LINC 3, der placebokontrollfasen ble gjennomført som en seponeringsfase, er det usikkert om 8 uker var tilstrekkelig til at effekten av osilodrostat var helt borte. Dette bekreftes av at det var en høyere andel respondenter i placeboarmen i denne studien enn i LINC 4 der placebofasen ble gjennomført fra start av studien. LINC 4 var således bedre designet for å vise en forskjell i effekt mellom osilodrostat og placebo.

I LINC 3 randomisertes kun de pasientene som hadde oppnådd full respons i den innledende perioden. Den placebokontrollerte delen av studien er derved utført på en selektert pasientgruppe. Det primære utfallsmålet var antall pasienter med full respons i de to behandlingsarmene ved slutten av den 8-ukers

placebokontrollerte fasen. Dette endepunktet kan ikke benyttes til å rapportere responsrate i totalpopulasjonen. Det er en svakhet ved studien at det primære endepunktet ikke omfatter responsrate for en totalpopulasjon, da det er dette endepunktet som Recordati sammenligner med tilgjengelige data på komparator.

Alle preparatene som brukes mot Cushings syndrom er vist å gi reduksjon i fri kortisol hos alle pasienter. Dersom man ser på utfallsmålet fullstendig respons, som innebærer at pasientene har en UFC innenfor normalområdet, så ble dette oppnådd hos ca 68 % av pasientene etter 48 uker i de to RCT-studiene med osilodrostat. Effekten var signifikant bedre for intervensjonslegemidlene enn for placebogruppen i de respektive studiene. I LINC 3 studien sank andelen fullstendig respons til 68% etter 48 uker. Det er ikke visst at denne reduksjonen er statistisk signifikant og det vises til at de pasientene som ikke lenger har full respons, fortsatt har en delvis respons i form av mer enn 50% reduksjon i kortisolnivå i forhold til baseline.

Metyrapon og ketokonazol er bare studert i retrospektive studier basert på Real World Data (RWD). Det er ikke utført prospektive studier. En vil forvente lavere effekt i slike studier enn i prospektive kliniske studier blant annet fordi en kan forvente at pasientgruppen er mer heterogen, samt at pasientene ikke følges opp på tilsvarende måte som i kliniske studier. Metyrapon oppgis å ha gitt fullstendig respons hos 64% av de pasientene som hadde brukt metyrapon over lang tid (mer enn 6 mnd) og som hadde registrert måling av UFS i journal. Dette var imidlertid en svært liten andel av pasientene i denne studien. Studiens svakheter var stor variasjon i pasientpopulasjon, oppfølgingstid og i hvilke parametere som er fulgt opp. Ketokonazol-studien har tilsvarende svakheter som metyraponstudien. Fullstendig respons var oppnådd hos 49% av pasientene, men det ble påpekt at dosering ikke var optimalisert hos pasienter med mangelfull respons. Dette er en ytterligere svakhet ved en retrospektiv studie.

Det er ikke publisert noen sammenlignende studier av osilodrostat med de aktuelle komparatorene. Naive indirekte sammenligninger har begrenset verdi grunnet stor variasjon i populasjoner og definisjonen av tilgjengelige utfallsmål. Dokumentasjonen for osilodrostat bygger på data fra to randomiserte kontrollerte studier med tilstrekkelig styrke for å vise statistisk signifikant effekt i forhold til placebo. Dette styrker vår tiltro til resultater. Dessverre er evidensgrunnlaget basert kun på placebokontrollerte studier. Relativ effekt mot metyrapon og ketokonazol er ikke etablert.

2.1.4 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Osilodrostat

I LINC-3 studien som helhet var hyppigst registrerte bivirkninger binyrebarksvikt (27%), kvalme (27%), fatigue (21%) og kortisolmangel. Disse var hovedsakelig av grad 1 og 2 og kunne behandles med en dosereduksjon eller kortisontilskudd. Grad 3/4 bivirkninger var antatt å være relatert til behandlingen hos 31 % av pasientene, og besto av binyrebarksvikt, kortisolmangel, hodepine og oppkast. Bivirkninger

medførte seponering av osilodrostat hos 5,1%, doseendring hos 19% og tilleggsbehandling for 19% av pasientene. En oppsummering av rapporterte bivirkninger i den 8 uker lange randomiserte seponeringsfasen er vist i

Tabell 6.

Tabell 6 Bivirkninger rapportert i den randomiserte seponeringsfasen

	Osilodrostat (n=36)		Placebo (n=35)	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Alle bivirkninger	26 (72%)	2 (6%)	23 (66%)	3 (9%)
Alvorlige bivirkninger	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
Bivirkninger som krevde dosejustering	7 (19%)	NA	5 (14%)	NA
Forventet AESI: Relatert til akkumulering av hormon precursorer	2 (6%)	0	1 (3%)	0
Relatert til hypokortisolisme	3 (8%)	0	1 (3%)	0
Vanligste AE:				
Kvalme	4 (11%)	0	0	0
Anemi	3 (8%)	0	3 (9%)	0
Leddsmarter	3 (8%)	0	0	0
Hodepine	3 (8%)	0	0	0
Kraftsløshet	2 (6%)	0	0	0
Fortoppelse	2 (6%)	0	0	0
Depresjon	2 (6%)	0	1 (3%)	0
Svimmelhet	2 (6%)	0	1 (3%)	0
Fatigue	2 (6%)	0	3 (9%)	1 (3%)
Hirsutisme	2 (6%)	0	1 (3%)	0
Nasopharyngitt	2 (6%)	0	1 (3%)	0
Redusert UFC	2 (6%)	0	1 (3%)	0

AE= adverse event, AESI= Adverse event of special interest, UFC= Urinary free cortisol

Fra LINC 4 studien foreligger det begrenset med publiserte data om bivirkninger. De hyppigst rapporterte bivirkningene i denne studien var redusert appetitt (38% i osilodrostatarmen vs 16% i placeboarmen), leddsmarter (35% vs 8%), kvalme (31% vs 12%). Bivirkninger relatert til hypokortisolisme (15% vs 0%) og akkumulering av precursorer for binyrebarkhormoner (44% vs 36%). De fleste bivirkningene ble håndtert ved dosereduksjon eller midlertidig stans i behandlingen (15).

Metyrapon

Den retrospektive studien på metyrapon (9) fant rapporterte bivirkninger hos 25% av pasientene. 88% av bivirkningene ble håndtert poliklinisk. GI-plager var den hyppigste og hypoadrenalisme var nest hyppigst. GI-plager og svimmelhet var hovedårsak til seponering av metyrapon. Symptomer på hyperandrogenisme ble rapportert som ikke frekvent og hirsutisme (uønsket hårvekst) ble ikke rapportert. Hirsutisme er ifølge klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vanligste årsak til at metyrapon ikke velges.

Ketokonazol

Ketokonazol-studiene viste at 25% av pasientene stanset behandlingen på grunn av bivirkninger. Hyppigste bivirkning var økning i leverenzymmer (16%) og gastrointestinale plager (13%).

Tabell 7 Oversikt over bivirkninger for osilodrostat og komparatorer

	Osilodrostat	Ketokonazol	Metyrapon
Vanlige bivirkninger	Binyrebarksvikt Kvalme Fatigue Kortisolmangel Økt mengde ACTH i blod	Økning i leverenzymmer GI-plager Binyrebarksvikt Kløe	GI-plager Svimmelhet Kvalme Oppkast Hypotensjon Hypertensjon Hypokalemi
Sikkerhets- anmerking	Håndterbar sikkerhetsprofil	Risiko for livstruende levertoksisitet	Hypertensjon

Legemiddelverkets oppsummering

Observerte bivirkninger ved behandling med osilodrostat er vanligvis milde og kan håndteres i klinisk praksis ved dosereduksjon eller midlertidig tilførsel av kortison. Det er ikke grunnlag for å fastslå om osilodrostat vil gi mindre plager med hirsutisme enn metyrapon, da det mangler direkte sammenlignende studier. Av øvrige bivirkninger kan det ikke, på bakgrunn av mangel på direkte sammenlignende studier, trekkes slutninger knyttet til en eventuell ulikhet i bivirkningsprofil mellom osilodrostat og metyrapon. 5% av pasientene stanset osilodrostatbehandlingen på grunn av bivirkninger i de kliniske studiene, mens 25% av pasientene i ketokonazolstudiene stanset på grunn av bivirkninger.

De innsendte studier er relativt små, noe som er vanlig for legemidler for sjeldne sykdommer, slik at forekomst av bivirkninger for osilodrostat er forbundet med stor usikkerhet. For komparatorene har Recordati i den økonomiske analysen benyttet bivirkningsfrekvens fra en oversiktsartikkel som beregner gjennomsnittsfrekvens fra flere retrospektive studier. Disse studiene er ikke basert på systematisk innsamling av bivirkningsdata slik det er gjort i osilodrostatstudiene, det blir derfor vanskelig å sammenligne frekvens.

3 KOSTNADER

3.1 BAKGRUNN

Recordati AB har levert inn en kostnadsoppsummering basert på godkjente maksimalpriser for Isturisa (osilodrostat), Signifor (pasireotid), Ketoconazol HRA (ketokonazol) og Metycor (metyrapon). Som beskrevet i kapittel 1.4.4, har Legemiddelverket valgt å ikke inkludere pasireotid som komparator. Kostnader for pasireotid er derfor ikke tatt med i Legemiddelverkets vurdering. Kostnader for håndtering av bivirkninger for alle legemidler er også utelatt som beskrevet i kapittel 3.3.

Legemiddelverket mener det er relevant å belyse legemiddelkostnader for osilodrostat, metyrapon og ketokonazol, samt budsjettvirkning ved innføring av osilodrostat.

3.2 INNSENDE KOSTNADER

I kostnadsoppsummeringen til Recordati er følgende kostnader inkludert:

- Legemiddelkostnader
- Kostnader ved behandling av bivirkninger

3.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDE KOSTNADER

Legemiddelkostnader

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer ble AUP eks. mva brukt i beregninger av legemiddelkostnader for Isturisa (osilodrostat), Ketoconazol HRA (ketokonazol) og Metycor (metyrapon) og AUP inkl. mva i budsjettberegninger. Recordati brukte individuelle data på dosering fra LINC-studiene for beregning av kostnad for osilodrostat. Legemiddelverket har valgt å likestille måten man beregner kostnader for alle tre legemidler, og derfor sammenligner legemiddelkostnader for osilodrostat, metyrapon og ketokonazol basert på gjennomsnittlige doser fra de innsendte studiene (9, 10, 14, 15).

– Legemiddelkostnader osilodrostat

Legemiddelkostnadene for osilodrostat er basert på kostnad per pakke for osilodrostat med utgangspunkt i godkjent maksimal AUP eks. mva. Legemiddelkostnaden for osilodrostat er basert på at prisen for en 5 mg kapsel er 1 077,06 NOK (AUP eks. mva). Basert på at gjennomsnittlig daglig dose i de innsendte studiene var 10 mg, og at dosen er fordelt på to daglige inntak, legges det til grunn at det benyttes en tablett på 5 mg to ganger daglig.

– **Legemiddelkostnader ketokonazol**

Legemiddelkostnadene for ketokonazol er basert på kostnad per pakke (AUP eks. mva) og dosering 800 mg per døgn. Dette er i overkant av gjennomsnittdose i de innsendte studiene, som var 668 mg/dag (10), men den nærmeste dosen som gir hele tabletter. Kostnaden for ketokonazol per mai 2021 er basert på kostnad per tablett (200 mg). For en tablett er legemiddelkostnaden 92,94 NOK (AUP eks. mva). Det legges til grunn 4 tabletter med 200 mg daglig.

– **Legemiddelkostnader metyrapon**

Legemiddelkostnadene for metyrapon er basert på kostnad per pakke (AUP eks. mva) og dosering 1500 mg per døgn. Dette er i overkant av gjennomsnittdose i den innsendte studien, som var 1 425 mg/dag (9), men den nærmeste dosen som gir hele tabletter. Kostnaden for metyrapon per mai 2021 er basert på kostnad per tablett (250 mg). For en tablett er legemiddelkostnaden 44,98 NOK (AUP eks. mva.). Det legges til grunn 6 tabletter med 250 mg daglig.

Kostnader ved behandling av bivirkninger

Når det gjelder kostnader til behandling av bivirkninger, så har Legemiddelverket valgt å utelate disse da vi mener at kilden til forekomsten av bivirkninger er forbundet med stor usikkerhet.

Når det gjelder kostnader til behandling av bivirkninger så er inkrementelle forskjeller mellom osilodrostat og de andre legemidlene av liten betydning når vi utelater to kostbare bivirkninger som kliniske eksperter mener ikke er bivirkning, men følgesykdom (diabetes mellitus og hypertensjon). For osilodrostat og metyrapon så håndteres de hyppigste bivirkningene med doseregulering og/eller kortisonutskudd. For ketokonazol er det hepatotoksisitet som er den alvorligste bivirkningen. Legemidlet seponeres når oppfølgingstester viser risiko for hepatotoksisitet. Vi tror derfor ikke at rapportert forekomst av affeksjon av lever kan sidestilles med forekomst av behandlingstrengende leverskade.

3.4 RESULTATER LEGEMIDDELVERKETS OPPSUMMERING

Metyrapon og ketokonazol er kun markedsført i en styrke og en pakningsstørrelse i Norge. Godkjent maksimal AUP eks. mva for disse er benyttet. Osilodrostat leveres i tre ulike styrker, noe som vil forenkle en eventuell doseopptrapping og dosejustering.

Tabell 8 Kostnad per pakning og tablett for osilodrostat, metyrapon og ketokonazol, maks AUP med og uten mva i NOK

Virkestoff	Legemiddelform	Styrke	Antall per pakke	Pakningspris (maks AUP inkl. mva.)	Pakningspris (maks AUP eks. mva.)	Pris per tablett (maks AUP eks. mva.)
Osilodrostat	Tablett	1 mg	60	20 219,50	16 175,60	269,59
Osilodrostat	Tablett	5 mg	60	80 779,50	64 623,60	1 077,06
Osilodrostat	Tablett	10 mg	60	84 819,90	67 855,92	1 130,93
Metyrapon	Tablett	250 mg	50	2 811,00	2 249,00	45,00
Ketokonazol	Tablett	200 mg	60	6 971,00	5 576,00	93,00

Tabell 9 Kostnad per døgn, måned og år for osilodrostat, metyrapon og ketokonazol, maks AUP eks. mva. per pasient i NOK

Virkestoff	Pris per tablett	Stk. per dag	Døgnkostnad	Kostnad per måned	Årlig kostnad
Osilodrostat	1 077,06	2 stk.	2 154,12	65 528,00	786 795,25
Metyrapon	45,00	6 stk.	270,00	8 213,00	98 617,50
Ketokonazol	93,00	4 stk.	372,00	11 316,00	135 873,00

Kostnadsnivået for osilodrostat er svært høyt sammenlignet med kostnadene for metyrapon og ketokonazol. Legemiddelkostnaden er omtrent 787 000 NOK per år for osilodrostat, 99 000 NOK for metyrapon og 136 000 NOK for ketokonazol.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettkonsekvensanalyse ble utarbeidet for å vurdere kostnader ved bruk av Isturisa (osilodrostat) i spesialisthelsetjenesten, sammenlignet med Metycor (metyraon) og Ketoconazol HRA (ketokonazol) de neste fem årene. Budsjettkonsekvensanalysen levert av Recordati ble oppdatert av Legemiddelverket etter innspill fra norske klinikere og etter at Signifor (pasireotid) ble utelatt som komparator pga svært lav bruk. Bivirkningskostnader ble utelatt pga svært usikre data. Forutsetninger som ligger til grunn i den oppdaterte budsjettvirkningsmodell er:

- det er brukt maks AUP inkl. mva for alle legemidler
- dosering for alle legemidler er tatt fra gjennomsnittsdose fra de innsendte studier
- antatt markedsandel for Isturisa og de andre to legemidlene er i henhold til Recordatis anslag.
- antall pasienter som er aktuelle for behandling med Isturisa er anslått av Recordati og bekrefte av innspill fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, samt data fra Reseptregisteret.

Den nåværende budsjettkonsekvensanalysen inkluderer ikke indirekte kostnader knyttet til helse- og omsorgstjenester, da budsjettvirkningen på disse forventes å være like for de tre alternativene.

4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING I NORGE

Ut fra estimater vist i tabeller under antar Legemiddelverket at omtrent 30 pasienter årlig kan bli behandlet med legemiddelbehandling for CS (metyraon, ketokonazol og osilodrostat). Kun en tredel av disse (omtrent 10 pasienter årlig) forventes å bli behandlet med Isturisa (osilodrostat), siden pasienter som har god effekt av nåværende farmakologiske behandlinger mest sannsynlig vil fortsette med allerede etablerte behandlinger. For detaljert beregning av pasientestimatet vises til Tabell 19 i Appendiks 1.

Tabell 10 Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Metycor (metyraon) og Ketoconazol HRA (ketokonazol) i de første fem årene dersom Isturisa (osilodrostat) ikke tas i bruk.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Isturisa (osilodrostat)	0	0	0	0	0
Metycor (metyraon)	15	15	15	15	15
Ketoconazol HRA (ketokonazol)	15	15	15	15	15
Totalt	30	30	30	30	30

Tabell 11 Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Isturisa (osilodrostat), og konkurrerende legemiddel i de første fem årene, dersom Isturisa (osilodrostat) tas i bruk.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Isturisa (osilodrostat)	2	3	6	9	11
Metycor (metyraon)	14	14	13	11	10
Ketoconazol HRA (ketokonazol)	14	13	11	11	10
Totalt	30	30	30	31	31

Det er rimelig å anta at antall pasienter kan øke til 31 pasienter på grunn av at det eksisterer et udekket medisinsk behov og at osilodrostat er vist å ha en høy behandlingsrespons og en annen bivirkningsprofil enn komparatorene.

4.2 KOSTNAD PER PASIENT PER ÅR

Tabell 12 Estimert av kostnad per pasient per år (Isturisa ikke tatt i bruk)

Legemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Isturisa (osilodrostat)	0	0	0	0	0
Metycor (metyraon)	123 219	123 219	123 219	123 219	123 219
Ketoconazol HRA (ketokonazol)	169 737	169 737	169 737	169 737	169 737

Tabell 13 Estimert av kostnad per pasient per år (Isturisa tatt i bruk)

Legemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Isturisa (osilodrostat)	983 494	983 494	983 494	983 494	983 494
Metycor (metyraon)	123 219	123 219	123 219	123 219	123 219
Ketoconazol HRA (ketokonazol)	169 737	169 737	169 737	169 737	169 737

4.3 BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR HELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av Isturisa er omtrent 9,4 mill NOK i år fem etter innføring. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Tabell 14 Budsjettvirkning om Isturisa ble tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Isturisa ble tatt i bruk	6 068 370	6 882 127	9 369 917	12 073 961	13 747 993
Isturisa ble ikke tatt i bruk	4 394 337	4 394 337	4 394 337	4 394 337	4 394 337
Budsjettvirkning	1 674 032	2 487 790	4 975 580	7 679 623	9 353 656

5 OPPSUMMERING

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Alvorlighet*
Isturisa vil bli brukt til behandling av Cushings syndrom som anses som alvorlig.
- *Klinisk effekt*
Innsendt dokumentasjon er tilstrekkelig til å konkludere med at Isturisa har en klinisk effekt som er bedre enn placebo. Effekt og sikkerhet av osilodrostat er bedre dokumentert enn for komparator. Videre er osilodrostat mer brukervennlig ved at den doseres færre ganger per døgn enn de to komparatorene. Gitt at det i beste fall er 50-70% av pasientene som responderer på behandling med de omtalte komparatorene, så eksisterer det et udekket medisinsk behov, som osilodrostat kan bidra til å dekke.
- *Kostnadsoppsummering*
Legemiddelkostnadene for de pasientene som mottar behandling med osilodrostat, metyrapon eller ketokonazol er basert på kostnad per pakke og en gjennomsnittlig dosering. Kostnadsnivået for osilodrostat er svært høyt sammenlignet med kostnadene for metyrapon og ketokonazol. Oppsummerte legemiddelkostnader er ca 787 000 NOK per år for osilodrostat, 99 000 NOK for metyrapon og 136 000 NOK for ketokonazol, der prisene er maksimal AUP eks. mva.

Beregningene er basert på pris per tablett for en dose tilsvarende en gjennomsnittlig dosering. En beregning av pris per milligram og beregnede gjennomsnittsdoser i de publiserte studiene for komparatorene ville gitt en lavere kostnad, 94 000 NOK for metyrapon og 113 000 NOK for ketokonazol. En beregning basert på median dose eller et vektet gjennomsnitt av dosene i begge de omtalte kliniske studiene for osilodrostat ville redusert kostnaden til 657 000 NOK for osilodrostat.

Legemiddelverket har antatt at totalt 30 pasienter er aktuelle for behandling. En stor andel av pasientene er allerede tilfredsstillende regulert med metyrapon eller ketokonazol. Nydiagnostiserte eller tidligere opererte med remisjon, som skal starte på legemiddelbehandling antas å ville benytte osilodrostat dersom det tas i bruk. Dette anslås til 11 pasienter i det femte budsjettåret, noe som vil gi en årlig budsjettkonsekvens på i størrelsesorden 9,4 millioner NOK. Basert på pris per milligram blir budsjettkonsekvensen i størrelsesorden 9,5 millioner NOK eller 7,5 millioner NOK dersom et vektet gjennomsnitt av osilodrostatdosene legges til grunn.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 14-07-2021

Leung Ming Yu
Fungerende enhetsleder

Liv Unni Naalsund
Zinajda Zolic-Karlsson

REFERANSE

1. Evang J, Olsen A. Hyperkortisolisme, medisinsk behandling Nasjonal Veileder i Endokrinologi2019 [updated 10.03.2019. Available from: <http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=5hrpDQBz>.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31.
3. EMA. Isturisa Assessment report 2019 [updated 14.11.2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/isturisa-epar-public-assessment-report.pdf>.
4. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: EMA; [updated 03.07.2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141345>.
5. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486.
6. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data 2020 [updated Januar 2021. Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
7. Isturisa, Annex 1 summary of product characteristics EMA2020 [updated 16.06.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isturisa-epar-product-information_en.pdf.
8. Evang J, Olsen A. Cushing's syndrom, primær utredning. Norsk endokrinologisk forening: Veileder i endokrinologi 2019 [updated 10.03.2019. Available from: <http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=8MpPRwfu>.
9. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4146-54.
10. 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.
11. 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):17-26.
12. Legemiddelverk S. Preparatomtale Ketokonazol HRA 2014 [updated 19.11.2014. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ketoconazole-hra-epar-product-information_no.pdf.
13. Legemiddelverk S. Preparatomtale Metycor 2019 [updated 16.03.2020. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9504.pdf.
14. 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.
15. Gadelha Mea. Osilodrostat is an effective and well-tolerated treatment for Cushing's disease (CD): Results from a phase III study with an upfront, randomized, double-blind, placebo-

controlled phase (LINC 4). J of the Endocrine Society. 2021;5(Issue Supplement 1, April-May):A516-A5-17.

16. 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.

APPENDIKS 1 PASIENTPOPULASJON RELEVANT FOR BEHANDLING

Tabell 15 Befolkningsvekst i Norge (SSB)

År	2021	2022	2023	2024	2025
Generell populasjon	5 407 246	5 447 206	5 487 461	5 528 013	5 571 684
Voksen populasjon	4 228 467	4 259 715	4 291 194	4 322 906	4 354 853

Tabell 16 Prevalens av CS og forventet antall pasienter i Norge (global prevalensrate fra Orphanet for 2020 for CS antatt å gjelde for Norge)

År	2021	2022	2023	2024	2025
Prevalens CS*	59,0	59,0	59,0	59,0	59,0
Total populasjon CS	249	251	253	255	257

*Antall pasienter per 1 million

Pasienter relevante for behandling med Isturisa og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden

Tabell 17 Behandling med TSS og BLA*

År	2021	2022	2023	2024	2025
Andel pasienter som får 1. linje TSS	90 %				
Antall pasienter som får 1. linje TSS	225	226	228	230	231
Andel pasienter som får 1. linje BLA	0 %				
Antall pasienter som får 1. linje BLA	0	0	0	0	0
Andel pasienter som ikke får TSS/BLA	10 %				
Antall pasienter som ikke får TSS/BLA	25	25	25	26	26

*Recordati tall basert på innspill fra Svensk kliniker, antatt det er likt for Norge

Tabell 18 Klinisk effekt av TSS

År	2021	2022	2023	2024	2025
Andel pasienter i remisjon etter TSS (5)	78 %				
Antall pasienter i remisjon etter TSS	175	176	177	179	180
Andel med tilbakefall av CD etter TSS	22,20 %				
Antall med tilbakefall av CD etter TSS	50	50	51	51	51

Tabell 19 Osilodrostat-relevant populasjon (de som får legemiddelbehandling)

År	2021	2022	2023	2024	2025
Pasienter som ikke får TSS eller BLA	25	25	25	26	26
Pasienter m tilbakefall av CD etter TSS	50	50	51	51	51
Total relevant populasjon	75	75	76	76	77
Andel pasienter med ikke-farmakologisk behandling 60%*	45	45	45	45	45

Antall pasienter med legemiddelbehandling 40%	30	30	30	30	30
Antall pasienter som får Isturisa	2	3	6	9	11

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Stockholm, 13 July 2021

Regarding: the report of ID2019_066 osilodrostat (Isturisa) for the treatment of endogenous Cushing's Syndrome (CS) received on 29 June 2021

Recordati greatly appreciates having the opportunity to provide a response to the report. In this letter, we will explain why osilodrostat should be considered to have better efficacy than metyrapon and ketoconazole and why pasireotide is a relevant comparator for the treatment of CS in Norway. We believe the report is missing some key aspects that are of importance for this assessment.

Pasireotide should be considered as a relevant comparator for the treatment of CS

NoMA has excluded pasireotide as a comparator, stating that only 1-2 patients are annually treated with pasireotide, despite treating 6% of this rare disease patient population. We strongly believe that pasireotide is a relevant comparator for this assessment. Patient characteristics and needs vary, and *all* available treatment options are of importance. Osilodrostat would source patients from the full prevalent patient pool, including all lines of pharmacological therapy (in line with the LINC studies). We would also like to emphasize *that* there is no established standard of care for CS, *and* metyrapon and ketoconazole offer low-quality evidence in contrast to pasireotide. Therefore, the submitted evidence for pasireotide should be considered in this assessment.

As reported in our submission, a naive indirect comparison was reported by the Committee Orphan Medicinal Product (COMP) showing the additional benefit of osilodrostat compared to pasireotide. The response rate (ORR 83.5% vs. 53.3%) and the durability of response (100% vs. 44% ORR at 12 months) was superior for osilodrostat.¹ In addition, recently an adjusted indirect comparison analysis (ITC) was conducted to assess the relative efficacy of osilodrostat on the time to complete response compared to pasireotide SC and LAR. A propensity score weighting approach, as outlined by NICE in the NICE DSU technical document 18², was followed using individual patient-level data of all included interventions to adjust for population differences and form more robust comparisons. After matching adjustment, the ITC showed that patients taking osilodrostat have a significantly greater hazard of complete response compared to patients taking pasireotide SC (HR of 9.15 [95% CI: 4.33 to 19.35]) and pasireotide LAR (HR of 4.72 [95% CI: 2.41 to 9.25]). Unadjusted and adjusted ITCs have demonstrated that osilodrostat has a higher complete response rates compared to pasireotide SC and LAR.

Statement from the COMP states 'significant benefit' with osilodrostat compared to comparators

NoMA has neglected to take the Orphan Maintenance Assessment Report¹ into account from the COMP of the European Medicines Agency, which states that osilodrostat offers a "significant benefit" for adult patients with CS: "*the use of Isturisa leads to a high response rate in treatment-naïve and pre-treated patients and that the responses are maintained, with no treatment escape cases reported in the pivotal clinical study. This constitutes a clinically relevant advantage over all existing authorized products as established in the pivotal trial and by indirect comparisons.*" (p. 13). The assessment from the COMP was based on a naïve comparison according to the GRADE-methodology, and Recordati noticed that that NoMA's assessment is not aligned with their conclusion regarding the added benefit of osilodrostat versus the currently available treatments.

Level of evidence for osilodrostat is considerably better than comparators

We agree that the quality of the clinical evidence is low for metyrapon and ketoconazole¹. As opposed to NoMA's statement, we would like to highlight that given the study design and the lack of a protocol, selection bias and loss to follow-up could result in overestimation of the efficacy results rather than underestimation. On the basis of the best available evidence, one of the core principles of Evidence Based Medicine³, the preference should be given to the intervention where the quality of evidence is the highest (level of evidence for pasireotide was considered '*Moderate-High*' and more importantly osilodrostat was '*High*' according to the COMP). As result of this, osilodrostat should be considered to at least have better effect than all three comparators.

Following our submission, new interim results for metyrapon from the prospective, open-label Phase III PROMPT study have been presented and showed a complete mUFC response of 47%.⁴ These results are, given the study design, more reliable than the previously published retrospective study by Daniel et al. 2015⁵. The

outcome is aligned with the COMP report which states that metyrapone has a complete response rate around 50% (page 12)¹. NoMA states that 64% of patients gain complete UFC response with metyrapone, however this refers only to a small subset within the 38 patients who remained on monotherapy for longer than 6 months. The correct UFC outcome to reference from Daniels 2015 are the 43% of patients who achieved UFC normalization of the 164 patients receiving monotherapy. A higher proportion of patients achieved mUFC control with osilodrostat in LINC-3 and LINC-4 without experiencing an escape.¹

Comorbidities play an important role in the patient's health, and treatment effect should not be neglected

CS patients experience many comorbidities, which impact both the mortality and the patient's quality of life (QoL), with depression due to comorbidities prevalent in >50% of the patients. NoMA's assessment seems not to have considered that in both LINC-3 and LINC-4, osilodrostat treatment led to improvements in most cardiovascular-related metabolic parameters associated with hypercortisolism⁶. The majority of patients improved in ≥ 1 characteristic physical features of CD, which were maintained during a longer follow-up. Clinically meaningful improvements (based on minimal important difference [MID]) were also observed on both disease specific and general health related QoL assessments, as well as psychological aspects. Despite these data not being available for the comparators, osilodrostat shows improvement, and these aspects are of importance to the patient's health.^{6,7,8}

Treatment costs are overestimated for osilodrostat

Furthermore, we would like to address the overestimation of the treatment costs. NoMA considers a dosage of two 5mg tablets per day based on LINC-3 trial mean dose only. Excluding dosing data from LINC-4 overlooks evidence from a less severe patient population who received a lower maintenance dose given that patients in LINC-3 were more severe and pre-treated patients. Following evidence-based principles, the full population should be considered as they represent a realistic patient population in clinical practice. The dose distribution combining patient-level data of LINC-3 and LINC-4, as submitted in the budget impact model, is more appropriate for calculating the yearly costs.

Our conclusion

We trust that NoMA will consider pasireotide to be a relevant comparator for the treatment of CS in Norway and, based on the presented evidence, that osilodrostat shows better efficacy with demonstrated clinical and patient-reported outcome improvements than ketoconazole, metyrapone and pasireotide.

References

- 1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/isturisa-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
- 2 <http://www.nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/Population-adjustment-TSD-FINAL.pdf>
- 3 Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):415-423. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31592-6. Epub 2017 Feb 17
- 4 Nieman L. et al. Metyrapone Treatment in Endogenous Cushing's Syndrome: Results at Week 12 From PROMPT, a Prospective International Multicenter, Open-Label, Phase III/IV Study. Presented at ENDO 2021.
- 5 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4146-54.
- 6 Pivonello R, 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(9):748-61
- 7 Recordati Rare Diseases. 2020. LINC-4 CSR: A Phase III, multi-center, randomized, double-blind, 48 week study with an initial 12 week placebo-controlled period to evaluate the safety and efficacy of osilodrostat in patients with Cushing's disease. CLC1699C2302. 24 September 2020. Data on File.
- 8 Gadelha M, Bex M, Feelders, RA, et al. Osilodrostat is an effective and well-tolerated treatment for Cushing's disease (CD): results from a Phase III study with an upfront, randomized, double-blind, placebo-controlled phase (LINC-4). Abstract submitted to ENDO 2021. Data on File