



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021021804

Datum 14 juni 2021
Betreft GVS-advies osilodrostat (Isturisa®)

Zorginstituut Nederland
Zorg I

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. dr. T.H.L. Tran
ltran@zinl.nl

Onze referentie
2021021804

Geachte mevrouw Van Ark,

In uw brief van 1 december 2020 (CIBG-20-01214) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of osilodrostat (Isturisa®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Isturisa® is beschikbaar als filmomhulde tablet met 1, 5 of 10 mg osilodrostat (als osilodrostatfosfaat) en is geregistreerd voor de behandeling van het endogene syndroom van Cushing bij volwassenen.

De aanbevolen startdosis is 2 mg osilodrostat tweemaal daags. Voor patiënten van Aziatische afkomst wordt een verlaagde startdosis van 1 mg tweemaal daags aanbevolen. De dosis kan geleidelijk getitreerd op basis van individuele respons en verdraagbaarheid, met als doel het bereiken van normale cortisolspiegels. De maximale aanbevolen dosis van osilodrostat is 30 mg tweemaal daags.

De registratiehouder vraagt om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Uitkomst beoordeling

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat osilodrostat een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van metyrapon (Metopirone®), pasireotide (Signifor®) en ketoconazol (Ketoconazole HRA) bij de behandeling van het endogene syndroom van Cushing bij volwassenen.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige middelen die voorgeschreven worden bij het endogene syndroom van Cushing in aanmerking: metyrapon, pasireotide en ketoconazol. Pasireotide wordt niet meegenomen bij de toets naar de onderlinge vervangbaarheid, omdat het pasireotide op grond van de toedieningsvorm (subcutane/intramusculaire injectie) niet in aanmerking komt voor clustering met orale medicatie.

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat osilodrostat onderling vervangbaar is met ketoconazol en metyrapon. Deze middelen zijn opgenomen in cluster OV04CDAO V in het GVS.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

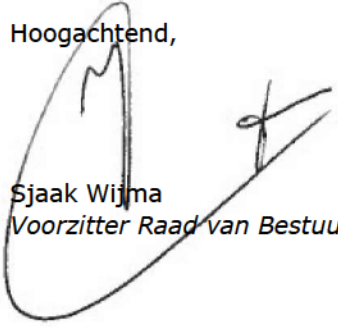
Advies

Het Zorginstituut adviseert u op osilodrostat op te nemen op bijlage 1A in cluster OV04CDAO V. De standaarddosis kan worden gesteld op 10 mg per dag.

Datum
14 juni 2021

Onze referentie
2021021804

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport
Osilodrostat (Isturisa®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem

Datum 1 juni 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020034862
Volgnummer	2021001759
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris LTran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Endocrien, Spijsvertering & Stofwisseling

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Osilodrostat (Isturisa®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Standaarddosering—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 1 december 2020 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel Osilodrostat (Isturisa®).

1.1 Osilodrostat (Isturisa®)

Samenstelling

Isturisa® is beschikbaar als filmomhulde tablet met 1, 5 of 10 mg osilodrostat (als osilodrostatfosfaat). Elke verpakking bevat 60 tabletten ^[1].

Geregistreerde indicatie

Isturisa® is geregistreerd voor de behandeling van het endogene syndroom van Cushing bij volwassenen ^[1].

Dosering

De aanbevolen startdosis is 2 mg osilodrostat tweemaal daags. Voor patiënten van Aziatische afkomst wordt een verlaagde startdosis van 1 mg tweemaal daags aanbevolen. De dosis kan geleidelijk getitreerd worden (in eerste instantie in dosisstappen van 1 of 2 mg) op basis van individuele respons en verdraagbaarheid, met als doel het bereiken van normale cortisolspiegels. De gebruikelijke onderhoudsdosis in klinische onderzoeken varieerde tussen 2 en 7 mg tweemaal daags. De maximale aanbevolen dosis van Isturisa® is 30 mg tweemaal daags ^[1].

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige middelen die voorgeschreven worden bij het endogeen syndroom van Cushing in aanmerking: metyrapon (capsule), pasireotide (subcutane/intramusculaire injectie) en ketoconazol (tablet) ^[1-4]. Pasireotide wordt echter niet meegenomen bij de toets naar de onderlinge vervangbaarheid, omdat al eerder is vastgesteld dat pasireotide niet in aanmerking komt voor clustering met orale medicatie op grond van een verschil in toedieningsweg.

Metyrapon (Metopirone®, capsule 250 mg) en ketoconazol (Ketoconazole HRA, tablet 200mg) zijn opgenomen in cluster 0V04CDAO V in het GVS ^[5]. Osilodrostat zal daarom met metyrapon en ketoconazol worden vergeleken voor de beoordeling van onderlinge vervangbaarheid.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Zowel osilodrostat als ketoconazol en metyrapon zijn geregistreerd voor de behandeling van endogeen syndroom van Cushing ^[1-3]. Metyrapon is in tegenstelling tot osilodrostat en ketoconazol ook geregistreerd als diagnosticum voor ACTH-insufficiëntie en bij de differentiële diagnose van ACTH-afhankelijk syndroom van Cushing, maar in de richtlijnen heeft metyrapon geen plaats bij deze indicaties ^[3, 6].

Conclusie: Het indicatiegebied van osilodrostat, ketoconazol en metyrapon is gelijksoortig.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel osilodrostattabletten als ketoconazoltabletten en metyraponcapsules zijn geregistreerd voor orale toediening ^[1-3].

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Osilodrostat en metyrapon zijn niet voor specifieke leeftijdscategorieën geregistreerd ^[1, 3]. Ketoconazol is geregistreerd voor volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar ^[2].

Conclusie: osilodrostat, ketoconazol en metyrapon zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van osilodrostat ten opzichte van ketoconazol en metyrapon. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

De resultaten van twee prospectieve studies (LINC-3 en LINC-4) laten zien dat osilodrostat in staat is om de cortisolspiegels te normaliseren bij patiënten met de ziekte van Cushing. Mogelijk kan osilodrostat ook de cortisolspiegels normaliseren bij patiënten met andere vormen van het endogeen syndroom van Cushing, maar dit is gebaseerd op bewijs van zeer lage kwaliteit [7-9]. Ook ketoconazol en metyrapon lijken in staat om cortisolspiegels te normaliseren, gebaseerd op retrospectieve studiegegevens [10-14]. Vanwege de verschillen in studie-design, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-up duur is het maken van een indirecte vergelijking tussen osilodrostat, ketoconazol en metyrapon erg lastig. Op basis van het beschikbare onderzoek kunnen er geen harde uitspraken worden gedaan over klinisch relevante verschillen in effect tussen osilodrostat, metyrapon en ketoconazol.

Conclusie: Op basis van het beschikbare bewijs kan er worden geconcludeerd dat osilodrostat, ketoconazol en metyrapon alle drie in staat zijn om de cortisolspiegels te normaliseren. De gunstige effecten van osilodrostat komen dus overeen met die van ketoconazol en metyrapon.

Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten van osilodrostat zijn maagdarmklachten, vermoeidheid, oedeem, hypokaliëmie, verminderde eetlust, hypotensie, hoofdpijn, duizeligheid, uitslag, tachycardie, malaise, syncope, afwijkende leverfunctietesten en overbeharing en acne bij vrouwen. Ernstige ongunstige effecten zijn bijnierinsufficiëntie en QT-verlenging [1].

De meest voorkomende ongunstige effecten van ketoconazol zijn stijging van de leverenzymwaarden, bijnierschorsinsufficiëntie, maagdarmklachten, huiduitslag en jeuk. Ernstige ongunstige effecten zijn hepatotoxiciteit en QT-verlenging [2].

Vaak gemelde ongunstige effecten van metyrapon zijn hypotensie, misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid en sedatie. Bijnierschorsinsufficiëntie treedt zelden op. Ook metyrapon kan in hoge doseringen bij vrouwen leiden tot overbeharing, wat overigens zelden optreedt. Ernstige ongunstige effecten zijn beenmergfalen en hypertensie. Het is nog onbekend hoe frequent deze ernstige ongunstige effecten voorkomen op basis van de beschikbare gegevens [3].

De ongunstige effecten van osilodrostat, ketoconazol en metyrapon verschillen van elkaar. Verschillen in ongunstige effecten leiden echter niet tot een duidelijke voorkeur voor één van de drie middelen.

Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen osilodrostat, ketoconazol en metyrapon, die leiden tot een voorkeur voor één van de drie middelen.

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Osilodrostat (Isturisa®) is onderling vervangbaar met ketoconazol (Ketoconazole HRA) en metyrapon (Metopirone®), welke beide opgenomen zijn op lijst 1A in cluster 0V04CDAO V in het GVS.

2.2**Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor osilodrostat bij de behandeling van het endogeen syndroom van Cushing. Volgens de registratietekst ligt de gebruikelijke onderhoudsdosering bij de behandeling van het endogeen syndroom van Cushing tussen de 2 en 7 mg tweemaal daags [1]. Uit één multicenter, prospectieve studie

blijkt dat de gemiddelde onderhoudsdosering bij de behandeling van ziekte van Cushing 10 mg per dag is ^[8]. Als standaarddosering kan daarom 10 mg per dag worden gehanteerd.

2.3

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande komt osilodrostat (Isturisa®) in aanmerking voor plaatsing op lijst 1A in cluster 0V04CDAO V samen met ketoconazol (Ketoconazole HRA) en metyrapon (Metopirone®). En komt daarmee niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B, zoals de fabrikant heeft verzocht.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Osilodrostat (Isturisa®) kan worden opgenomen op lijst 1A in cluster 0V04CDAO V samen met ketoconazol (Ketoconazole HRA) en metyrapon (Metopirone®) in het GVS. Er is geen DDD vastgesteld. Als standaarddosis kan 10 mg per dag worden gehanteerd.

4 Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) osilodrostat (Isturisa). 2020.
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) ketoconazol (Ketoconazole HRA). 2015.
3. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) metyrapon (Metopirone). 2014.
4. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) pasireotide (Signifor). 2012.
5. Wettenbank. ON. Bijlage 1. horende bij artikel 2.5, eerste lid, van de Regeling zorgverzekering: A. Lijst van geneesmiddelen waarvoor een vergoedingslimiet is vastgesteld. Geraadpleegd op 14-01-2021 via <https://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/2021-01-09/#Bijlage1>.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807-31.
7. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) osilodrostat (Isturisa®). 2020.
8. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, 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: 748-61.
9. Tanaka T, Satoh F, Ujihara M, et al. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 β -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. *Endocr J* 2020; 67: 841-52.
10. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1623-30.
11. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 91-9.
12. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) ketoconazol (Ketoconazole HRA). 2014.
13. Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, et al. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 26-31.
14. Nederland Z. Farmacotherapeutisch rapport: Ketoconazol (Ketoconazol HRA) bij endogeen syndroom van Cushing. 2016.



Farmacotherapeutisch rapport osilodrostat
(Isturisa®) bij de behandeling van het
endogeen syndroom van Cushing bij
volwassenen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 1 juni 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020034862
Volgnummer	2020048120
Contactpersoon	mevr. dr. T.H.L. Tran, plv. secretaris Ltran@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Inhoud 3

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 15

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 29

3.5 Ervaring 36

3.6 Toepasbaarheid 36

3.7 Gebruiksgemak 38

4 Eindbeoordeling 39

4.1 Bespreking relevante aspecten 39

4.2 Eindconclusie 39

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 41

5.1 Oud advies 41

5.2 Nieuw advies 41

Bijlage 1: Zoekstrategie 43

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 45

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 49

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 51

Bijlage 5: Baseline tabellen 53

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 57

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 59

Literatuur 61

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACTH	Adrenocorticotroop hormoon
ALAT	Alanine aminotransferase
ASAT	Aspartaat aminotransferase
BDI-II	<i>Beck Depression Inventory II</i> vragenlijst
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CR	Complete responders
CRH	Corticotropine releasing hormone
ECG	Elektrocardiogram
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FPG	Nuchter plasmagluucose (<i>free plasma glucose</i>)
FU	Follow-up
Gamma-GT	Gamma-glutamyltranspeptidase
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HbA1C	Geglyceerd hemoglobine
HR	Hazard ratio
IM	Intramusculair
IQR	Interkwartielafstand (<i>range</i>)
LLN	Normale onderste limiet (<i>lower limit of normal</i>)
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
mUFC	Vrij cortisol in de urine (<i>mean urinary free cortisol</i>)
Non-CD ECS	Non-ziekte van Cushing endogeen syndroom van Cushing (<i>non-Cushing disease endogenous Cushing syndrome</i>)
OR	Overall responders
P-gp	P-glycoproteïne
PROMs	Patiënt gerelateerde uitkomstmaten (<i>patient related outcome measures</i>)
QoL	Kwaliteit van leven (<i>quality of life</i>)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SC	Subcutaan
SD	Standaarddeviatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
ULN	Normale bovenste limiet (<i>upper limit of normal</i>)
WAR	Wetenschappelijke adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van osilodrostat (Isturisa®) bij de behandeling van de ziekte van Cushing en bij de behandeling van andere vormen van het endogene syndroom van Cushing (non-CD ECS) bij volwassenen. Osilodrostat is daarbij vergeleken met ketoconazol en pasireotide bij patiënten met de ziekte van Cushing en alleen met ketoconazol bij patiënten met non-CD ECS op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Het endogeen syndroom van Cushing is een ernstige aandoening die ontstaat doordat de bijniere overmatig het hormoon cortisol produceren. De meest voorkomende vorm van het endogeen syndroom van Cushing is de ziekte van Cushing, waarbij er sprake is van een overmatig adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-producerende tumor in de hypofyse. Bij non-CD ECS ligt de oorzaak vaak bij andere ACTH- of cortisol-producerende tumoren. Onbehandeld endogeen syndroom van Cushing wordt geassocieerd met verschillende klinische symptomen en een verhoogd risico op overlijden. De eerstelijnsbehandeling bestaat uit het wegnemen van de onderliggende oorzaak middels een chirurgische ingreep. Medicamenteuze behandeling kan worden ingezet bij patiënten met het endogeen syndroom van Cushing in verschillende scenario's, namelijk:

1. Wanneer een operatie niet mogelijk is;
2. Wanneer een operatie niet is geslaagd;
3. Wanneer er wordt gewacht op de effectiviteit van radiotherapie (dit kan maanden tot jaren duren)
4. Als pre-chirurgische behandeling 3-4 maanden voorafgaand aan een transsfenoïdale of bijnieroperatie ter bestrijding van de effecten van hypercortisolisme.

De resultaten van één multicenter, prospectieve studie met gerandomiseerde, dubbelblinde onttrekkingsfase (LINC-3 studie) laten zien dat osilodrostat in staat is om de cortisolspiegels te normaliseren. Bij 86,1% (n=31) van de patiënten in de osilodrostatgroep normaliseerde de cortisolspiegels (complete respons) versus bij 28,6% (n=10) in de placebogroep. Dit geeft een relatief risico (RR) van 3,01 [95% BI: 1,76-5,17] in het voordeel van osilodrostat. Ook lijkt osilodrostat de kwaliteit van leven klinisch relevant te verbeteren. Deze bevindingen worden ondersteund door de resultaten uit de LINC-4 studie. Op basis van het werkingsmechanisme van osilodrostat en op basis van de resultaten van één kleine open-label studie van osilodrostat bij patiënten met non-CD ECS, wordt er verwacht dat osilodrostat mogelijk ook bij deze patiënten de cortisolspiegels kan verlagen. Echter, de kwaliteit van bewijs is voor patiënten met non-CD ECS zeer laag.

Vanwege de verschillen in studie-design, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-up duur is het maken van een indirecte vergelijking tussen osilodrostat, ketoconazol en pasireotide bij de ziekte van Cushing en tussen osilodrostat en ketoconazol bij non-CD ECS erg lastig. Er kan geconcludeerd worden dat osilodrostat, pasireotide en ketoconazol in staat zijn om de cortisolspiegels te laten dalen. Er kunnen echter geen harde uitspraken worden gedaan over klinisch relevante verschillen in effect tussen osilodrostat, pasireotide en ketoconazol. Daarvoor is een direct-vergelijkende (open-label) studie noodzakelijk.

Er bestaan verschillen in bijwerkingenprofiel, geneesmiddelinteracties en gebruiksgemak (oraal vs intramusculair/subcutaan) tussen de verschillende middelen, maar op basis daarvan is geen voorkeur voor een van de middelen uit te spreken. Osilodrostat geeft onder andere een verhoogde kans op hypokaliëmie en acne en overbeharing bij vrouwen, terwijl pasireotide een verhoogde kans op hyperglykemie-gerelateerde complicaties en galstenen geeft en gebruik van ketoconazol gepaard gaat met een risico op ernstige leverschade. Alle drie de middelen geven een verhoogd risico op stijging van de leverenzymen, QT-verlenging en hypocortisolisme. Osilodrostat kent minder geneesmiddelinteracties dan ketoconazol (CYP3A4- en P-gp-inductoren en -remmers) en pasireotide (antidiabetica, middelen die bradycardie kunnen veroorzaken en anticoagulantia).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat osilodrostat een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van pasireotide en ketoconazol bij de behandeling van de ziekte van Cushing bij volwassenen. Ook heeft osilodrostat een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van ketoconazol bij de behandeling van non-CD ECS bij volwassenen.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van osilodrostat (Isturisa®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 31 mei 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van osilodrostat bij de behandeling van het endogene syndroom van Cushing bij volwassenen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: Osilodrostat (Isturisa®), filmomhulde tabletten à 1, 5 en 10 mg osilodrostat (als osilodrostatfosfaat) ^[1]
Geregistreerde indicatie: Isturisa® (osilodrostat) is geïndiceerd voor de behandeling van het endogeen syndroom van Cushing bij volwassenen ^[1]
Claim van de fabrikant: Bij patiënten met het endogeen syndroom van Cushing heeft osilodrostat een therapeutische meerwaarde boven ketoconazol en metyrapon. Bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie gecontraïndiceerd is of bij wie een operatie faalde heeft osilodrostat een therapeutische meerwaarde boven ketoconazol, metyrapon en pasireotide ^[1] .
Doseringsadvies: De aanbevolen startdosis is 2 mg osilodrostat tweemaal daags en voor patiënten van Aziatische afkomst wordt een verlaagde startdosis van 1 mg tweemaal daags aanbevolen. De dosis kan worden verhoogd met 1-2 mg per 1-2 weken op basis van individuele respons en verdraagbaarheid, met als doel het bereiken van normale cortisolspiegels. De gebruikelijke onderhoudsdosis in klinische onderzoeken varieerde tussen 2 en 7 mg tweemaal daags. De maximale aanbevolen dosering bedraagt tweemaal daags 30 mg ^[1] .
Samenstelling: Filmomhulde tabletten in drie sterkten, met 1, 5 of 10 mg osilodrostat (als osilodrostatfosfaat), 60 tabletten per verpakking ^[1] .
Werkingsmechanisme: Osilodrostat is een anti-corticosteroïd die de synthese van cortisol remt door remming van 11β-hydroxylase (CYP11B1). Dit enzym is verantwoordelijk voor de laatste stap van de biosynthese van cortisol in de bijnieren. Door remming van CYP11B1 ontstaat er een accumulatie van precursoren zoals 11-deoxycortisol en een versnelling van de biosynthese van o.a. androgenen in de bijnieren ^[1] .
Bijzonderheden: Osilodrostat is in 2014 door de Europese <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> (COMP) aangewezen als weesgeneesmiddel voor de behandeling van het syndroom van Cushing ^[2] .

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Het klinische beeld van het syndroom van Cushing wordt veroorzaakt door een langdurige blootstelling aan verhoogde cortisolbloedspiegels ^[3, 4]. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen endogeen en exogeen syndroom van Cushing ^[3].

Endogeen syndroom van Cushing

Endogeen Cushingsyndroom ontstaat doordat de bijnieren overmatig het hormoon cortisol produceren. De oorzaak kan afhankelijk zijn van het adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of onafhankelijk zijn van ACTH.

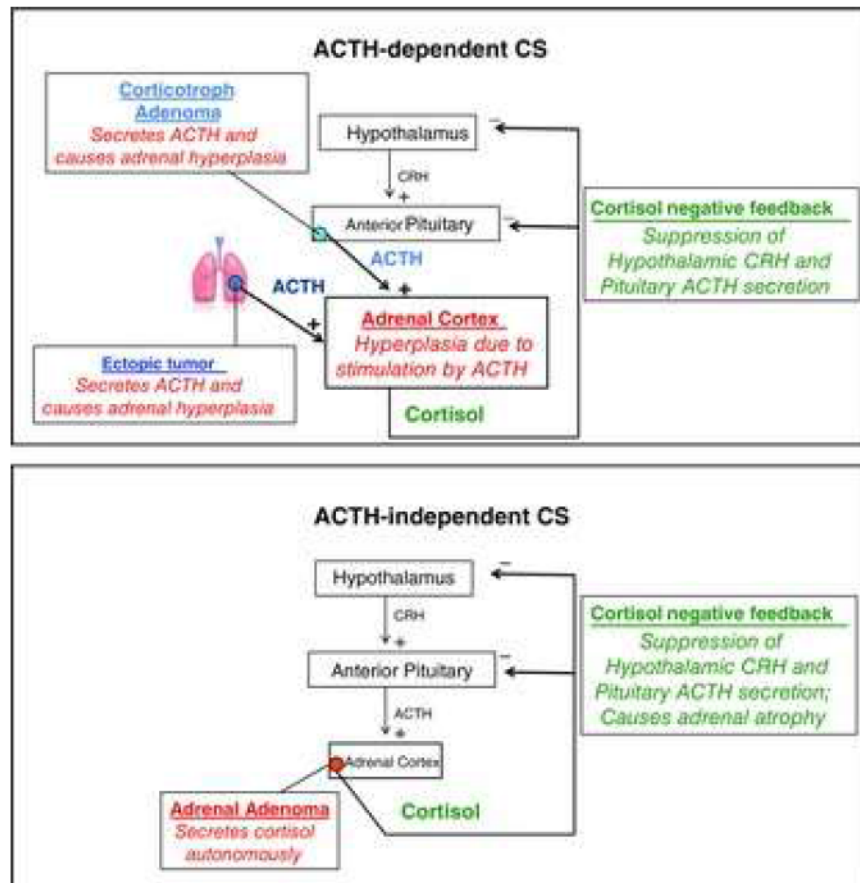
- ACTH afhankelijke oorzaken (80-90%) (Figuur 1) ^[3, 4]
 1. De meest voorkomende vorm van endogeen cushingsyndroom is de ziekte van Cushing, oftewel een tumor in de hypofyse die overmatig ACTH afgeeft (65-80%);
 2. In circa 10-20% van de gevallen leidt overproductie van ACTH door tumoren buiten de hypofyse tot endogeen cushingsyndroom (met name kleincellig

ongedifferentieerd longcarcinoom);

3. Zeldzaam is ectopische corticotropine releasing hormoon (CRH) productie (<1%).

- ACTH onafhankelijke oorzaken (10-20%) (Figuur 2) [3, 4]

Een cortisol-producerend adenoom of carcinoom van de bijnierschors kan op een ACTH onafhankelijke manier leiden tot overmatige cortisolproductie.



Figuur 1: mechanisme achter de verhoogde cortisolproductie bij ACTH-afhankelijk endogeen syndroom van Cushing (boven) en bij ACTH-onafhankelijk endogeen syndroom van Cushing (onder). CRH: corticotropine releasing hormoon, ACTH: adrenocorticotroop hormoon [5].

Exogeen syndroom van Cushing [3]

Bij exogeen syndroom van Cushing ligt de oorzaak van de aandoening buiten het lichaam. Deze meest voorkomende vorm van het syndroom van Cushing kan ontstaan door langdurig gebruik van corticosteroïden. Osilodrostat is niet geregistreerd voor het exogeen syndroom van Cushing.

1.2.2

Symptomen en ernst

De verschijnselen van het syndroom van Cushing worden veroorzaakt door een toegenomen concentratie van glucocorticoiden in de bloedbaan. De klinische presentatie van het syndroom varieert per patiënt. Klachten die kunnen ontstaan zijn: vollemaansgelaat, buffalo hump, gewichtstoename, verlies van spierkracht, gevoelig voor blauwe plekken, paarse striae, abnormale verdeling van het lichaamsvet, dunner wordende huid, hirsutisme, acne, hypertensie, hypokaliëmie, onregelmatige menstruatie of wegblijven van de menstruatie, gestoorde libido, impotentie bij mannen, stemmingsveranderingen, depressie,

slapeloosheid, psychosen, osteoporose en gestoorde glucosetolerantie [3, 4].

Ook hebben onbehandelde patiënten met het syndroom van Cushing een verhoogde kans op het krijgen van een veneuze trombo-embolie, een myocardinfarct, een beroerte, een maagzweer, een fractuur of een infectie [6].

Bij patiënten met het syndroom van Cushing is het risico op sterfte twee tot vijf keer zo hoog vergeleken met gezonde individuen. Langdurige remissie verbetert de mortaliteitsratio, maar herstelt deze niet altijd. De meeste patiënten overlijden aan cardiovasculaire ziekten. Verder heeft de langdurige blootstelling aan verhoogde cortisolspiegels een blijvend negatief effect op de kwaliteit van leven [7].

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Osilodrostat is geregistreerd voor de behandeling van het endogeen syndroom van Cushing bij volwassenen. Volgens Orphanet komt endogeen syndroom van Cushing voor bij 1 op de 26.000 Europeanen [8]. Ook de COMP schat de prevalentie van het endogene syndroom van Cushing op minder dan 1 per 10.000 [2].

De schattingen over de incidentie van het endogeen syndroom van Cushing lopen uiteen van 0,7 tot 2,4 per miljoen per jaar, oftewel tussen de 12 en 42 patiënten per jaar in Nederland [9, 8]. Nederlandse experts schatten echter dat in Nederland tussen de 40 en 60 nieuwe patiënten worden gediagnosticeerd met de ziekte van Cushing. Aangezien het endogeen syndroom van Cushing ongeveer in 70% van de gevallen de ziekte van Cushing betreft, zal het totaal aantal patiënten dat per jaar met het endogeen syndroom van Cushing wordt gediagnosticeerd tussen de 58 en 86 liggen [10, 9].

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er bestaat geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van het syndroom van Cushing. Wel is er een internationale richtlijn opgesteld in samenwerking met de *Endocrine Society* en de *European Society of Endocrinology* [11].

De behandeling van het syndroom van Cushing is erop gericht om de cortisolwaarden of de effecten van cortisol op glucocorticoïd-receptoren te normaliseren. De eerstelijnsbehandeling bestaat uit het wegnemen van de onderliggende oorzaak middels een chirurgische ingreep. Eventueel kan er 3-4 maanden voorafgaand aan de chirurgische ingreep behandeld worden met een cortisolsyntheseremmer [11].

Indien een operatie niet mogelijk is of bij onvoldoende resultaat van een operatie is een tweede operatie (indien de operatie niet gelukt was), bilaterale adrenalectomie, radiotherapie of medicamenteuze therapie aangewezen. Per patiënt moet worden bekeken welke therapie het meest geschikt is [11].

Medicamenteuze behandeling

Medicamenteuze behandeling kan worden ingezet bij patiënten met het syndroom van Cushing in verschillende scenario's [11-13];

1. Wanneer een operatie niet mogelijk is;
2. Wanneer een operatie niet is geslaagd;
3. Wanneer er wordt gewacht op de effectiviteit van radiotherapie (dit kan maanden tot jaren duren)
4. Als pre-chirurgische behandeling 3-4 maanden voorafgaand aan een aan een transsfenoïdale of bijnieroperatie ter bestrijding van de effecten van hypercortisolisme. Het is nog onbekend of deze pre-chirurgische behandeling leidt tot minder complicaties.

Voor de ziekte van Cushing zijn meer medicamenteuze behandelopties beschikbaar dan voor andere vormen van het endogeen syndroom van Cushing.

- **Ziekte van Cushing**

Voor de ziekte van Cushing zijn ketoconazol, metyrapon en pasireotide geregistreerd [14-16]. Cabergoline en mitotaan worden off-label voorgeschreven voor de ziekte van Cushing. Cabergoline wordt in de meeste gevallen alleen gebruikt als rescue-therapie, bijvoorbeeld bij tumoren die in vitro gevoelig blijken [13, 11]. Mitotaan is een weesgeneesmiddel dat geregistreerd is voor bijnierschorscarcinoom. Omdat het meestal weken tot maanden duurt voordat het middel aanslaat en de bijwerkingen aanzienlijk zijn (voornamelijk digestief, neurologisch en teratogeen), wordt dit middel bij de behandeling van de ziekte van Cushing slechts in een aantal centra gebruikt [17, 13, 11].

- **Endogeen syndroom van Cushing anders dan de ziekte van Cushing (non-CD ECS)**

Voor het endogeen syndroom van Cushing, anders dan de ziekte van Cushing, oftewel non-CD ECS, zijn alleen ketoconazol en metyrapon geregistreerd [15, 14, 11].

Conclusies over de vergelijkende behandelingen

Ziekte van Cushing

In 2016 heeft het Zorginstituut de therapeutische waarde van ketoconazol (Ketoconazole HRA®) bij de behandeling van endogeen syndroom van Cushing, waaronder de ziekte van Cushing, bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar beoordeeld. In dit rapport is geconcludeerd dat ketoconazol een gelijke therapeutische waarde heeft in vergelijking met pasireotide en metyrapon bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet geslaagd is [13]. Zowel mitotaan, als cabergoline werden niet meegenomen als vergelijkende behandelingen in het ketoconazolrapport. Beide middelen zijn niet officieel geregistreerd voor het endogeen syndroom van Cushing of de ziekte van Cushing. Daarnaast wordt mitotaan slechts in enkele expertisecentra gebruikt, aangezien de bijwerkingen aanzienlijk zijn en de behandeling om die reden ook frequent wordt gestaakt. Daarom zullen mitotaan en cabergoline ook in deze beoordeling niet meegenomen worden als vergelijkende behandelingen bij de ziekte van Cushing. Aangezien er sinds 2016 geen nieuwe studies zijn gepubliceerd van metyrapon bij de ziekte van Cushing, wordt ook metyrapon in deze beoordeling buiten beschouwing gelaten. Van pasireotide is er wel recent een nieuwe studie gepubliceerd. Daarom worden zowel pasireotide als ketoconazol meegenomen als vergelijkende behandelingen bij de ziekte van Cushing in deze beoordeling.

Non-CD ECS

In het FT-rapport van ketoconazol (Ketoconazole HRA®) (2016) is geconcludeerd dat bij de behandeling van het endogeen syndroom van Cushing ketoconazol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van metyrapon [13]. Aangezien er sinds 2016 ook geen nieuwe studies zijn gepubliceerd van metyrapon, wordt metyrapon in deze beoordeling buiten beschouwing gelaten en vergelijkt het Zorginstituut osilodrostat alleen met ketoconazol bij volwassenen met non-CD ECS.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Omdat er voor de ziekte van Cushing meer behandelopties zijn dan voor de behandeling van non-CD ECS, staan er twee vraagstellingen centraal:

Wat is de waarde van osilodrostat (Isturisa®) bij de behandeling van;

1. de ziekte van Cushing bij volwassenen vergeleken met ketoconazol en pasireotide, en;
2. non-CD ECS bij volwassenen vergeleken met ketoconazol?

2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO

Patiëntenpopulatie	<p>1. Volwassenen met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd, wanneer er wordt gewacht op de effectiviteit van radiotherapie of als pre-chirurgische behandeling.</p> <p>2. Volwassenen met non-CD ECS voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd, wanneer er wordt gewacht op de effectiviteit van radiotherapie of als pre-chirurgische behandeling.</p>
Interventie	Oraal osilodrostat, tabletten
Controle-interventie	<p>1. Ketoconazol en pasireotide</p> <p>2. Ketoconazol</p>
Cruciale uitkomsten	<p>1. Normalisatie van de cortisolspiegels (complete/partiële/overall responders)</p> <p>2. Kwaliteit van leven</p> <p>3. Incidentie van patiënten met ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de studiemedicatie</p> <p>4. Incidentie stakers vanwege ongunstige effecten</p>
Relevante follow-up duur	<p>In Nederland is het gebruikelijk om ongeveer drie tot vier maanden voorafgaand aan een operatie een cortisolsynthese-remmer te geven ter bestrijding van de effecten van hypercortisolisme (pre-chirurgische behandeling). Dit rapport hanteert voor deze groep patiënten daarom een follow-up duur van minimaal drie maanden ^[13].</p> <p>Daarnaast worden patiënten met het endogeen syndroom van Cushing (inclusief de ziekte van Cushing) langdurig behandeld indien een operatie niet mogelijk is, een operatie niet geslaagd is of wanneer de effectiviteit van radiotherapie wordt afgewacht. Omdat deze behandelingen langdurig zijn, hanteert dit rapport voor deze therapeutische toepassingen een follow-up duur van minimaal zes maanden ^[13].</p>

Studiedesign	Gerandomiseerd en dubbel-geblindeerd onderzoek met controlegroepen met placebo of de standaard medicamenteuze behandelingen pasireotide en ketoconazol zijn gewenst om de therapeutische (meer)waarde van osilodrostat bij het endogeen syndroom van Cushing te bepalen. Omdat het om zeldzame aandoeningen gaat, is het Zorginstituut zich ervan bewust dat gerandomiseerd gecontroleerd en geblindeerd onderzoek niet altijd haalbaar is ^[13] .
--------------	--

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Normalisatie van cortisolspiegels

De eerste cruciale uitkomstmaat is de normalisatie van de cortisolspiegels. Dit kan worden bepaald door meting van vrij cortisol in de urine (nmol/24h of µg/24h (nmol/24h=µg/24h x 2,759)) en/of door meting van cortisol in plasma (nmol/L of µg/dL (nmol/L=µg/dL x 0,0157)). Volgens de EMA (*European Medicine Agency*) zijn beide methoden valide om de effectiviteit van de behandeling te monitoren. Vrij cortisol in de urine (mUFC) heeft als voordeel dat cortisol over 24 uur bepaald kan worden. Twee belangrijke nadelen daarvan zijn de afhankelijkheid van de nierfunctie en het ongemak voor de patiënt om 24 uur lang urine te verzamelen ^[10, 18].

Over het algemeen worden patiënten waarbij cortisolspiegels gedurende de behandeling binnen de normaalwaarden vallen, geclassificeerd als 'complete responders'. Patiënten waarbij de cortisolwaarden met ten minste 50% dalen (maar niet normaliseren), worden geclassificeerd als 'partiële responders'. De complete en partiële responders worden gecombineerd aangeduid als 'overall responders'. Volgens de EMA geeft een verlaging van ten minste 50% ten opzichte van de uitgangswaarde al een indicatie dat de behandeling effectief is ^[19, 20, 18, 13].

Kwaliteit van leven

Aangezien langdurig verhoogde cortisolspiegels een negatief effect hebben op de kwaliteit van leven, wordt de kwaliteit van leven beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Er zijn verschillende meetinstrumenten waarmee de kwaliteit van leven gemeten kan worden bij patiënten met het syndroom van Cushing:

1. De Cushing QOL vragenlijst: een ziektespecifiek instrument wat betrekking heeft op 12 domeinen, namelijk slaapproblemen, wondgenezing/blauwe plekken, prikkelbaarheid/stemmingswisselingen/woede, zelfvertrouwen, fysieke veranderingen, vermogen om deel te nemen aan activiteiten, interacties met vrienden en familie, geheugenproblemen en toekomstige gezondheidsproblemen. De score kan variëren van 12 tot 60 en een hogere score op de Cushing QoL wordt geassocieerd met een betere QoL.
2. De Beck Depression Inventory (BDI-II) vragenlijst: een instrument wat de ernst van depressieve symptomen meet. De score kan variëren van 0 tot 63 punten en een hogere score op de BDI-II wordt geassocieerd met ernstigere depressieve klachten ^[21].

Klinische relevantiegrens: Een verandering van 10,1 punten op de Cushing QoL wordt als klinisch relevant beschouwd. Een reductie van 17,5% vanaf de uitgangswaarde op de BDI-II wordt als klinisch relevant beschouwd ^[22].

Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij het gebruik van osilodrostat en de vergelijkende

behandeling.

Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van de interventiegerelateerde ongunstige effecten nemen wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Klinische respons

Een andere parameter die de EMA relevant acht, is de klinische respons. Er zijn geen criteria vastgesteld met betrekking tot criteria voor de klinische respons. De meest frequent gerapporteerde klinische responsen zijn verbeteringen van hypertensie, diabetes mellitus, cholesterolwaarden, lichaamsgewicht en hypokaliëmie ^[18, 13]. Omdat er geen duidelijke criteria voor de klinische respons zijn vastgesteld en de klinische respons met behulp van vele verschillende parameters gemeten kan worden, wordt deze uitkomstmaat als belangrijke uitkomstmaat beschouwd. Het Zorginstituut zal deze uitkomstmaat alleen betrekken in de beoordeling als een oordeel op basis van enkel de cruciale uitkomstmaten niet mogelijk is.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in november 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over osilodrostat, ketoconazol en pasireotide bij de behandeling van volwassenen met de ziekte van Cushing en over osilodrostat en ketoconazol bij de behandeling van volwassenen met non-CD ECS. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de EMA.

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Klinisch onderzoek naar effectiviteit van osilodrostat of ketoconazol bij patiënten met het endogeen syndroom van Cushing of naar de effectiviteit van osilodrostat, ketoconazol of pasireotide bij de ziekte van Cushing;
2. Een uitkomstmaat met betrekking tot de afname in vrij cortisol in de urine of afname van de cortisolspiegel in het plasma;
3. Een follow-up duur van minimaal drie maanden;
4. Engelstalige artikelen

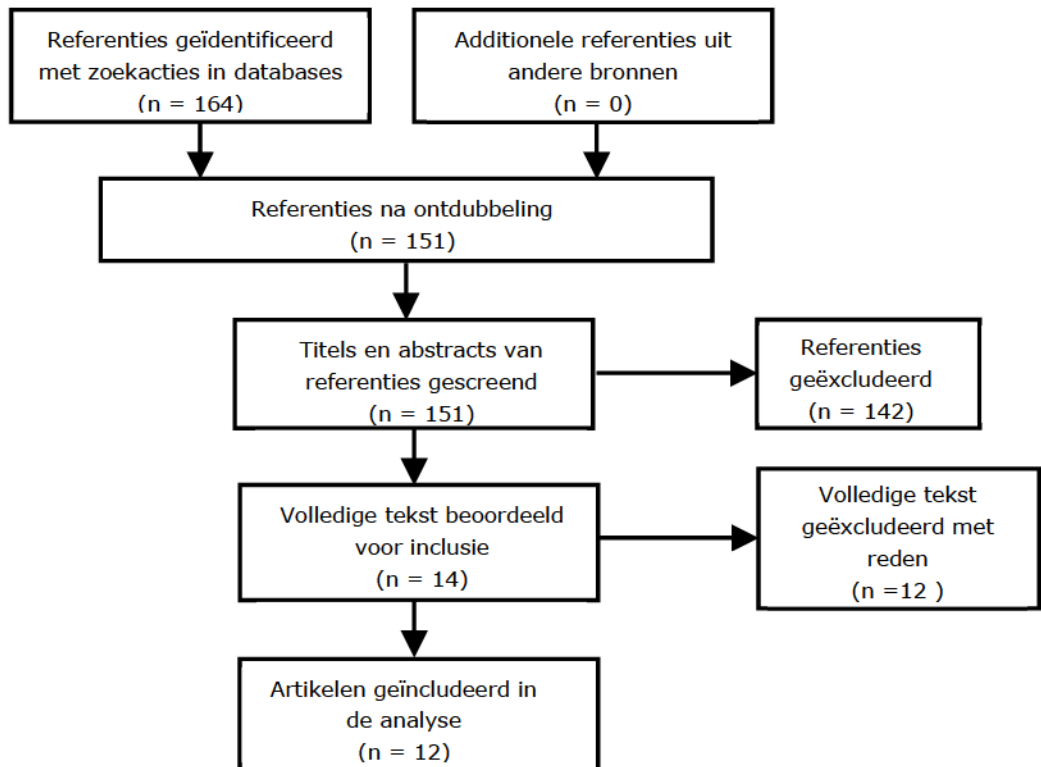
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews)
3. Case-reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 151 referenties, waarvan 12 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

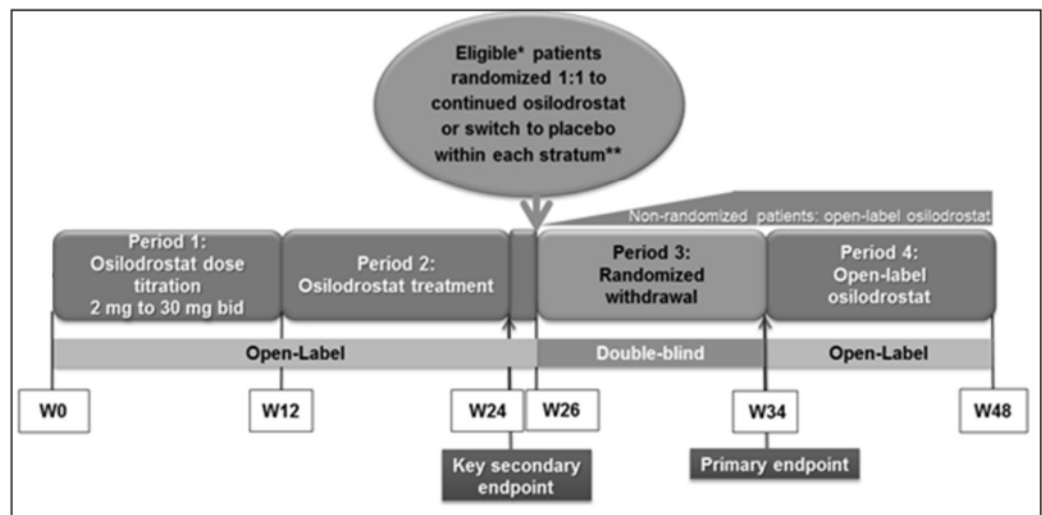
Ziekte van Cushing

Osilodrostat

- [Pivonello et al., 2020 \(C2301, LINC-3 studie\)](#) [23]

Deze studie naar de effectiviteit en veiligheid van osilodrostat in patiënten met de ziekte van Cushing was een prospectieve, multicenter, open-label, fase III studie met een dubbelblinde, gerandomiseerde onttrekkingsfase. Er werden 137 patiënten van 18 tot 75 jaar oud geïnccludeerd die al eerder radiotherapie of een operatie hadden ondergaan of waarbij een operatie niet mogelijk was. Tijdens de screening moesten zij een mUFC > 1,5x normale bovenste limiet (ULN) hebben en ochtendplasma ACTH boven de normale onderste limiet (LLN). De studie is opgebouwd uit vier studieperiodes en de opzet is weergegeven in figuur 2. In periode 1 ontvingen alle geïnccludeerde patiënten osilodrostat en werd de dosis opgetitreerd op basis van de mUFC-waarde (week 1-12). In de tweede periode (week 12-24) continueerden de patiënten de behandeling en wanneer de dosis

gelijk bleef of verlaagd werd vergeleken met de dosis die in periode 1 was bepaald, mochten patiënten deelnemen aan periode 3 (week 26-34), oftewel de gerandomiseerde, placebogecontroleerde onttrekkingsfase. Wanneer er een dosisverhoging nodig was in fase 2, mochten patiënten niet deelnemen aan periode 3, maar ontvingen deze patiënten open-label osilodrostat. In periode 3 werden er in totaal 71 patiënten gerandomiseerd naar osilodrostat (n=36) of naar placebo (n=35) (week 26-34). In periode 4 ontvingen alle patiënten die nog niet met de studie waren gestopt (n=113) open-label osilodrostat (week 35-48). Gedurende de open-label periodes waren dosisaanpassingen op basis van de mUFC toegestaan. De mediane blootstelling aan osilodrostat was 74,7 weken. De gemiddelde dagdosering osilodrostat die gedurende de eerste 26 weken werd gebruikt, was 10 mg (SD 7,3). Ook gedurende de gerandomiseerde onttrekkingsfase bedroeg de gemiddelde gebruikte dagdosering 10 mg (SD 9,6). Dit komt overeen met de gebruikelijke onderhoudsdosering van tweemaal daags 2-7 mg (maximaal tweemaal daags 30 mg) ^[1].



Figuur 2: studieopzet van de LINC-3 studie van Pivonello et al., 2020 ^[23].

Ketoconazol

- Castinetti et al. 2008 ^[24]

In deze retrospectieve studie werd de effectiviteit van ketoconazol bij 38 patiënten met de ziekte van Cushing bestudeerd, waarvan 17 patiënten een onsuccesvolle operatie hadden ondergaan, 15 patiënten geen operatie hadden ondergaan, omdat er geen adenoom zichtbaar was op de MRI, 4 patiënten wachtten op de effectiviteit van radiotherapie, 1 patiënt geen operatie wilde ondergaan en 1 patiënt gecontra-indiceerd was voor een operatie. In totaal kregen dus 17 patiënten ketoconazol als secundaire behandeling en 21 patiënten kregen ketoconazol als primaire behandeling. De gemiddelde duur van de follow-up periode was 23 maanden en varieerde van 1 tot 72 maanden. De gemiddelde dosis ketoconazol die werd gebruikt was 529 mg per dag (range 200-1000 mg/dag). De aanbevolen dosering van ketoconazol ligt volgens de SmPC tussen de 400 en 1200 mg/dag ^[14].

- Castinetti et al. 2014 ^[25]

De effectiviteit van ketoconazol bij de ziekte van Cushing is ook onderzocht in deze multicenter, retrospectieve studie (N=200). Patiënten kregen ketoconazol als pre-chirurgische behandeling (n=40), primaire behandeling (vanwege contra-indicatie of weigering van een operatie, n=32) of secundaire behandeling (omdat een eerdere

operatie niet succesvol was of na radiotherapie, n=128). De behandelduur varieerde van 0,03 tot 135 maanden met gemiddeld 4,05 maanden voor pre-chirurgische behandeling en 24,8 maanden voor primaire/secundaire behandeling. 51 patiënten werden langer dan 24 maanden behandeld met ketoconazol. De dagdosering aan het einde van de follow-up was gemiddeld 755 mg (SD 284, range 200-1200) bij de pre-chirurgische behandeling en 779,5 mg (SD 292,2, range 200-1200) bij de primaire/secundaire behandeling. Dit komt overeen met de aanbevolen dagdosering van 400-1200 mg ketoconazol per dag ^[14].

Pasireotide

- Colao et al., 2012 en Pivonello et al., 2014 (B2305 studie) ^[26-30]

Beide publicaties hebben betrekking op dezelfde multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde fase III studie, genaamd B2305. In deze studie werd de effectiviteit van subcutaan pasireotide (600 µg 2dd SC versus 900 µg 2dd SC) onderzocht bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk was of bij wie een operatie niet geslaagd was (N=162). Na drie maanden werd de dosering verhoogd met stappen van 300 µg 2dd (max. 1200 µg 2dd) als de concentratie van vrij cortisol in de urine \geq tweemaal boven de normaalwaarde lag of als de concentratie hoger of gelijk was aan de uitgangswaarde en werd de blindering opgeheven. Wanneer dit niet het geval was, continueerden de patiënten met dezelfde dosis gedurende maand 3 tot 6 en bleef de blindering gehandhaafd. Na zes maanden begon de open-label fase van de studie. De studie duurde in totaal 12 maanden. Gedurende de gehele follow-up mocht de dosering verlaagd worden met stappen van 300 µg 2dd. Behalve de concentratie van vrij cortisol in de urine, komen de uitgangswaarden tussen beide groepen goed overeen (1156 nmol/24h in de pasireotide 600 µg 2dd-arm (n=82) en 782 ng/24h in de pasireotide 900 µg 2dd-arm (n=80)). De gemiddelde behandelduur was 10,8 maanden.

- Lacroix et al., 2018 (G2304 studie) ^[31, 32]

In deze gerandomiseerde, multicenter, fase III studie werd de effectiviteit van intramusculair pasireotide (10 mg of 30 mg IM elke 4 weken) onderzocht bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk was of bij wie een operatie niet geslaagd was (N=150). De studie bestond uit een dubbel geblindeerd deel van 12 maanden, gevolgd door een optionele open-label extensie. Na 4, 7, 9 en na 12 maanden kon de dosering eventueel verhoogd worden tot maximaal 40 mg indien de concentratie van vrij cortisol in de urine hoger was dan de normaalwaarde. De mediane behandelduur was 414 dagen.

Non-CD ECS

Osilodrostat

- Tanaka et al., 2020 ^[33]

In dit enkelarmige, open-label, multicenter, fase II, dosistitratieonderzoek werd de effectiviteit en veiligheid van osilodrostat onderzocht bij patiënten met het endogeen syndroom van Cushing, anders dan de ziekte van Cushing. Het is niet duidelijk of hier ook alleen patiënten werden geïncludeerd die al eerder een mislukte operatie hebben ondergaan of waarbij een operatie niet mogelijk is. Tijdens periode 1 van de studie werd de dosis opgetitreerd op basis van mUFC gedurende 12 weken. Tijdens periode 2 konden de patiënten de behandeling met de dosis osilodrostat die tijdens periode 1 was bepaald, gedurende week 12-48 continueren. Vervolgens was er een optionele open-label tot week 72. In de studie werden 9 patiënten geïncludeerd, waarvan 7 patiënten studieperiode 1 voltooiden en 2 patiënten studieperiode 2. De mediane behandelduur met osilodrostat was 12 weken.

Ketoconazol

- Moncet et al., 2007 ^[34]

In deze retrospectieve studie werd data verzameld van 54 patiënten met het endogeen syndroom van Cushing die met ketoconazol werden behandeld. Hiervan hadden 37 patiënten de ziekte van Cushing, 5 patiënten hadden een tumor op de bijnieren, 1 patiënt had de ectopische vorm van het syndroom van Cushing en bij 11 patiënten was de oorzaak onduidelijk. Patiënten kregen ketoconazol als pre-chirurgische behandeling (n=27), als primaire behandeling (vanwege contra-indicatie of weigering van een operatie, n=11) of als secundaire behandeling (na een gefaalde operatie of na radiotherapie, n=16). De behandelduur varieerde van 15 dagen tot 13 jaar en was gemiddeld 0,8 jaar. 24 patiënten werden langer dan 24 maanden met ketoconazol behandeld.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt voor de beoordeling van de osilodrostatstudie van Pivonello et al. (2020): Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Normalisatie van de cortisolspiegels

Ziekte van Cushing

Directe vergelijking tussen osilodrostat en placebo

Na de placebogecontroleerde onttrekkingsfase van 8 weken in de LINC-3 studie vertoonden 86,1% (n=31) in de osilodrostatgroep een complete respons versus 28,6% (n=10) in de placebogroep ^[23, 19]. Dit geeft een relatief risico (RR) van 3,01 (95% BI: 1,76-5,17) in het voordeel van osilodrostat. Er zijn geen gegevens gerapporteerd over het aantal patiënten dat aan het einde van de onttrekkingsfase een overall respons vertoont.

Gradeconclusie:

Osilodrostat is waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) beter in staat om de cortisolspiegels te normaliseren dan placebo. Er geldt een middelmatige kwaliteit van bewijs vanwege indirect bewijs [alleen patiënten die genormaliseerde cortisolspiegels hadden na 24 weken en gedurende de voorgaande 12 weken geen dosisverhoging hadden gekregen, werden geïnccludeerd in de onttrekkingsfase (van de 137 patiënten die in de studie werden geïnccludeerd, deden 71 patiënten mee aan onttrekkingsfase (51,8%)]].

Indirecte vergelijking tussen osilodrostat, ketoconazol en pasireotide

Om een indirecte vergelijking tussen osilodrostat, ketoconazol en pasireotide te kunnen maken, worden de complete en overall responspercentages na vergelijkbare follow-up periodes van ongeveer een half jaar en een jaar hieronder weergegeven, indien deze beschikbaar zijn.

Voor osilodrostat was de complete respons 67,9% na een follow-up duur van 24

weken ^[23]. Voor pasireotide was de complete respons 22,2% en 41,3% na een follow-up duur van respectievelijk 26 weken en 7 maanden ^[26, 31]. Voor ketoconazol was de complete respons 44,7% en 48,5% na een variabele follow-up duur van gemiddeld 4,05-24,8 en 22,6 maanden ^[25, 24].

De overall respons voor osilodrostat was 82,5% na een follow-up duur van 24 weken ^[23]. Voor pasireotide was de overall respons 37,6% en 53,3% na een follow-up duur van respectievelijk 26 weken en 7 maanden ^[26, 31]. De overall respons voor ketoconazol was 74% na een gemiddelde follow-up duur van 4,05-24,8 maanden in de studie van Castinetti et al. uit 2014 ^[25]. De overall respons voor ketoconazol uit de studie van Castinetti et al. uit 2008 was onbekend ^[24].

Na een follow-up duur van 48 weken was de complete respons 66,4% bij patiënten die tenminste 40 weken met osilodrostat werden behandeld (35 van de 137 geïnccludeerde patiënten werden gedurende 8 weken gerandomiseerd naar placebo) ^[19]. Na een follow-up duur van 12 maanden lag de complete respons tussen de 18,5% en 30,0% voor pasireotide ^[26, 31]. Voor ketoconazol zijn er geen complete responspercentages na één jaar bekend ^[25, 24].

Na een follow-up duur van 48 weken was de overall respons 76,9% bij patiënten die tenminste 40 weken met osilodrostat werden behandeld ^[19]. Voor pasireotide lag de overall respons tussen de 27,8% en 44,0% na een follow-up duur van 12 maanden ^[26, 31]. Voor ketoconazol zijn overall responspercentages na één jaar niet gerapporteerd ^[25, 24].

De belangrijkste resultaten van de verschillende, geïnccludeerde studies zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Resultaten met betrekking tot de respons uit de verschillende geïncludeerde studies voor patiënten met de ziekte van Cushing. ITT: intention to treat, OR: overall respons, CR: complete respons.

Ziekte van Cushing	Geneesmiddel						
	Osilodrostat	Pasireotide			Ketoconazol		
	<i>Pivonello, 2020 LINC-3 studie (ITT; n=137, waarvan n=36 osilodrostat en n=35 placebo) [19, 23]</i>	<i>Colao, 2012, Pivonello, 2014 B2305-studie (ITT; n=162, waarvan n=82 in 600µg-groep en n=80 in 900 µg-groep) [26, 20, 27]</i>	<i>Lacroix, 2018 G2304-studie (ITT; n=150, waarvan n=74 in 10 mg-groep en n=76 in 30 mg-groep) [35, 31]</i>	<i>Castinetti, 2014 (retrospectief; ITT n=200, waarvan n=40 pre-chirurgisch en n=160 primair/secundair) [25]</i>	<i>Castinetti, 2008 (retrospectief; ITT; n=38) [24]</i>		
Evaluatiemoment	<i>Na 24 weken, ongeacht dosisverhoging</i>	<i>Na 26 weken, ongeacht dosisverhoging</i>	<i>Na 7 maanden</i>	<i>Variabel (laatst beschikbare bepaling; gemiddeld 4,05-24,8 maanden; range 0,03-135 maanden)</i>	<i>Variabel (laatst beschikbare bepaling; gemiddeld 22,6 maanden; range 1-72 maanden)</i>		
Complete respons	67,9%	600µg: 16% 900µg: 29% Totaal: 22,2%	10mg: 41,9% 30mg: 40,8% Totaal: 41,3%	Pre-chirurgisch: 48,6% Primair/secundair: 49,3% Totaal: 48,5%	44,7%		
Overall respons (compleet + partieel)	82,5%	600µg: 34,3% 900µg: 41,5% Totaal: 37,6%	10mg: 50,0% 30mg: 56,6% Totaal: 53,3%	Pre-chirurgisch: 84,5% Primair/secundair: 72,7% Totaal: 74,0%	Onbekend		
	<i>Na 48 weken</i>	<i>Na 12 maanden</i>	<i>Na 12 maanden</i>				
Behoud van effect	CR: 66,4% OR: 75,9%	<u>CR</u> 600µg: 13% 900µg: 25% Totaal: 18,5%	<u>OR</u> 600µg: 28,0% 900µg: 27,5% Totaal: 27,8%	<u>CR</u> 10mg: 35,1% 30mg: 25,0% Totaal: 30,0%	<u>OR</u> 10mg: 46,1% 30mg: 42,0% Totaal: 44,0%	31,9% van de patiënten die primair/secundair werd behandeld, werd >24 maanden behandeld	13,2% van alle patiënten vertoonde eerst een complete respons maar aan het einde van de follow-up was deze respons verloren.

Non-CD ECS

Indirecte vergelijking tussen osilodrostat en ketoconazol

Na een follow-up duur van 12 weken vertoonde 67% een complete respons en 78% een overall respons voor osilodrostat [33]. Na een variabele follow-up duur van gemiddeld 9,6 maanden vertoonde 81,4% een complete respons en 94,4% een volledige respons voor ketoconazol [34].

De belangrijkste resultaten uit de osilodrostatstudie van Tanaka et al. en uit de ketoconazolstudie van Moncet et al. zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Resultaten met betrekking tot de respons uit de verschillende studies voor patiënten met het endogeen syndroom van Cushing. ITT: intention to treat

Non-CD ECS	Geneesmiddel	
	Osilodrostat	Ketoconazol
	<i>Tanaka, 2020 [33]</i> (prospectief, ITT, n=9)	<i>Moncet, 2007 [34]</i> (retrospectief, ITT, n=54)
Evaluatiemoment	Na 12 weken	Variabel (laatst beschikbare bepaling; gemiddeld 9,6 maanden; range 0,5-156 maanden)
Complete respons	67% (n=6)	81,4% (n=44)
Gedeeltelijke respons	11% (n=1)	13,0% (n=7)
Overall respons (compleet + partieel)	78% (n=7)	94,4% (n=51)
Behoud van effect	33% (n=2) werd >24 weken behandeld en 22% (n=2) werd >48 weken behandeld	44% (n=24) werd >1 jaar behandeld

Kwaliteit van leven

Ziekte van Cushing

Indirecte vergelijking tussen osilodrostat, ketoconazol en pasireotide

Er zijn geen gegevens over de verandering van de kwaliteit van leven na de onttrekkingsfase. Een directe vergelijking ten opzichte van placebo is daardoor niet mogelijk.

- Cushing QoL

Na een follow-up van 48 weken veranderde de gemiddelde CushingQoL-score in de osilodrostatstudie van 42,4 (SD 19,1) naar 58,3 (SD 21,3) [19]. Dit geeft een absolute verandering van 14,1 punten (95% BI 10,9-17,3). Gedurende deze follow-up periode werden patiënten minstens 40 weken behandeld met osilodrostat, aangezien 35 van de 137 geïncludeerde patiënten gedurende 8 weken werden gerandomiseerd naar placebo. Uitgaande van een klinische relevantiegrens van een verandering van 10,1 punten, is dit een statistisch significant en klinisch relevant effect van osilodrostat ten opzichte van baseline.

Na 12 maanden verbeterde de CushingQoL-score in de studies naar pasireotide gemiddeld met 6,8 tot 11,1 punten ten opzichte van baseline [19]. In de studies naar ketoconazol is de invloed op de kwaliteit van leven niet gemeten.

- BDI-II

Na 48 weken veranderde de gemiddelde BDI-II-score in de osilodrostatstudie van 16,8 (SD 10,6) naar 10,7 (SD 10,7), wat een absolute verandering van -5,8 punten geeft (95% BI: -7,6 - -4,1) en een procentuele afname van -31,8% (95% BI: -44,3 - -19,3) vanaf baseline [19, 23]. Ook hierbij geldt dat patiënten gedurende deze follow-up minstens 40 weken zijn behandeld met osilodrostat. Uitgaande van een klinische relevantiegrens van een procentuele afname van 17,5% vanaf baseline, is dit ook een statistisch significant en klinisch relevant effect van osilodrostat ten opzichte van baseline.

In één onderzoek naar pasireotide was een verandering van -4,9 punten (95% BI: -7,0 - -2,7) vanaf een baseline van 18,4 punten (SD 10,6) te zien [26, 27]. In de andere studie naar pasireotide en in beide studies naar ketoconazol is de kwaliteit van leven niet (met de BDI-II) gemeten.

De resultaten van de verschillende studies met betrekking tot de kwaliteit van leven, gemeten met de CushingQoL en/of de BDI-II zijn weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Resultaten met betrekking tot de kwaliteit van leven uit de verschillende geïncludeerde studies voor patiënten met de ziekte van Cushing. 95 % BI: 95% betrouwbaarheidsinterval, ITT: intention to treat

	Osilodrostat	Pasireotide	Ketoconazol		
	<i>Pivonello, 2020 studie (ITT; n=137) [19, 23]</i>	<i>Colao, 2012, Pivonello, 2014 B2305-studie (ITT;n=162) [26, 20, 27]</i>	<i>Lacroix, 2018 G2304-studie (ITT;n=150) [35, 31]</i>	<i>Castinetti, 2014 (retrospectief; ITT; n=200) [25]</i>	<i>Castinetti, 2008 (retrospectief; ITT; n=38) [24]</i>
Meting na	48 weken	12 maanden	12 maanden	Onbekend	Onbekend
CushingQoL	+14,1 punten (95% BI 10,9-17,3)	600µg: +9,4 900µg: +12,8 Totaal: +11,1 punten (95% BI 6,8-15,5)	10mg: +6,4 (95% BI 1,3-11,6) 30mg: +7,0 (95% BI 3,0-10,9) Totaal: +6,8 punten (95% BI onbekend)	Onbekend	Onbekend
BDI-II	-5,8 punten (95% BI -7,6- -4,1)	-4,9 punten (95% BI -7,0- -2,7)	Onbekend	Onbekend	Onbekend

Non-CD ECS

Zowel in de studie van Tanaka et al. als in de studie van Moncet et al. is de invloed van de behandeling op de kwaliteit van leven niet onderzocht [33, 34]. Er zijn dus geen gegevens beschikbaar over de invloed van behandeling met osilodrostat of ketoconazol op de kwaliteit van leven bij patiënten met non-CD ECS.

3.3.1

Overige overwegingen

Ziekte van Cushing

Directe vergelijking ten opzichte van placebo

Uit de resultaten van de onttrekkingsfase van de LINC-3 studie blijkt dat osilodrostat waarschijnlijk beter in staat is om de cortisolspiegels te normaliseren dan placebo (bewijs van middelmatige kwaliteit). Bij de Gradebeoordeling is er afgewaardeerd voor indirect bewijs, omdat er alleen patiënten mochten instromen in de placebogecontroleerde onttrekkingsfase als zij na 24 weken genormaliseerde cortisolspiegels hadden en gedurende de voorgaande 12 weken geen dosisverhoging hadden gekregen. Door het hanteren van deze studieopzet worden er alleen

patiënten in de onttrekkingsfase geïnccludeerd die al goed op osilodrostat reageerden (51,8% van de patiënten). De situatie van deze onttrekkingsfase is daardoor niet representatief voor de klinische praktijk, waardoor de responspercentages in de praktijk mogelijk lager zullen liggen. In een scenario-analyse van het Zorginstituut wordt een *worst-case scenario* geschetst, waarbij alle patiënten die geïnccludeerd zijn in de LINC-3 studie instromen in de placebogecontroleerde onttrekkingsfase, ondanks het krijgen van een dosisverhoging of het niet vertonen van een respons in fase 2. Dit zou betekenen dat er 137 patiënten worden gerandomiseerd naar osilodrostat (N=69) of naar de placebo (N=68). Wanneer het aantal patiënten wat een complete respons vertoont na 8 weken gelijk blijft (N=31 in de osilodrostatgroep vs N=10 in de placebogroep), geeft dit een compleet responspercentage van 44,9% vs 14,7% respectievelijk. Dit resulteert in een RR van 3,06 (95% BI: 1,63-5,73). In dit *worst-case scenario* ligt het placebogecontroleerde responspercentage lager dan in de LINC-3 studie, maar hieruit blijkt dat osilodrostat in ieder geval niet minder effectief is in het normaliseren van de cortisolspiegels dan pasireotide of ketoconazol. Er zijn geen gegevens over de verandering van de kwaliteit van leven na de onttrekkingsfase.

Ook is er een andere studie uitgevoerd met een meer klassieke studieopzet waarbij er geen sprake is van een onttrekkingsfase, namelijk de LINC-4 studie (C2302). Aangezien de resultaten van deze studie niet zijn gepubliceerd, worden de gegevens slechts als ondersteunend bewijs meegenomen. In deze multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 3 studie werden volwassenen met de ziekte van Cushing (N=73) gerandomiseerd naar osilodrostat (N=48) of placebo (n=25). Na een geblindeerde periode van 12 weken volgde er een open-label fase van 36 weken waarin alle patiënten osilodrostat konden krijgen. De gemiddelde 24-h mUFC bij baseline was 431,7 nmol (SD 388,6) en de mediane 24-h mUFC bij baseline was 340,3 nmol (IQR 221,3 – 518,8), wat iets lager is dan bij de LINC-3 studie. Na 12 weken had 77,1% (N=37) een complete respons in de osilodrostatarm en 8,0% (N=2) in de placeboarm, wat een RR geeft van 9,64 (95% BI: 2,53-36,73). Daarnaast vertoonden nog 2 patiënten in de osilodrostatarm een partiële respons, wat een overall respons van 81,3% na 12 weken geeft. Deze resultaten ondersteunen de conclusie dat osilodrostat in staat is om de cortisolspiegels te normaliseren. De kwaliteit van leven, gemeten met de Cushing-QoL en BDI-II, verbeterde na 12 weken in beide behandelarmen van de LINC-4 studie niet klinisch relevant.

Indirecte vergelijking ten opzichte van ketoconazol en pasireotide

Vanwege verschillen in studie-design (fase 3 onttrekkingsstudie vs. retrospectieve studies vs. prospectieve, niet placebogecontroleerde fase 3 studies), patiëntkenmerken (verschillen in baseline mUFC-waarden (zie bijlage 5), verschillen in voorafgaande behandeling, pre-chirurgische vs langdurige behandeling), uitkomstmaten (verschillende mUFC ULN-waarden, wel/geen meting van kwaliteit van leven) en follow-upduur (uiteenlopend van gemiddeld 10,8 tot 24,8 maanden voor langdurige behandeling) is een indirecte vergelijking maken, met name tussen osilodrostat en ketoconazol, erg lastig. Bovendien kent elke studie zijn eigen onzekerheden, wat resulteert in een zeer lage kwaliteit van bewijs wanneer de middelen indirect met elkaar worden vergeleken.

Uit de resultaten van de ondersteunende LINC-4 studie blijkt dat 82,2% (N=60) van alle geïnccludeerde patiënten na 26 weken een complete respons vertoonden. Daarnaast vertoonden nog 3 patiënten een partiële respons, wat een overall respons van 86,3% na 26 weken geeft. Na 48 weken vertoonde 68,5% (N=50) een complete respons en 79,5% (N=79,5%) een overall respons. Patiënten die gestopt waren voor het einde van de studie of een missende mUFC-waarde hadden, werden meegenomen als non-responder. Deze responspercentages uit de LINC-4 studie

komen overeen met de resultaten uit de LINC-3 studie (zie tabel 2). Ook was de gemiddelde kwaliteit van leven (gemeten met de Cushing QoL-vragenlijst en de BDI-II) na 48 weken klinisch relevant verbeterd in de LINC-4 studie, net als in de LINC-3 studie.

Klinisch experts bevestigen dat de responspercentages van pasireotide in de praktijk rond de 20-40% liggen en van ketoconazol rond de 50%. Bij beide middelen treedt echter ook verlies van effect op in de loop der tijd (*escaping*). *Escaping* bij gebruik van osilodrostat werd niet waargenomen gedurende de studieperiodes van de LINC-3 en LINC-4 studies. Daarnaast geven klinici aan dat zowel ketoconazol als pasireotide met name werkzaam zijn bij patiënten met mild hypercortisolisme. Bij patiënten met matig tot ernstig hypercortisolisme is mono- of combinatietherapie met de beschikbare middelen vaak niet voldoende effectief om de cortisolproductie volledig te normaliseren. Er is dus nog steeds sprake van een *unmet medical need*, met name bij patiënten met ernstig hypercortisolisme.

Er kan geconcludeerd worden dat alle drie de middelen in staat zijn om de cortisolspiegels te laten dalen bij volwassenen met de ziekte van Cushing. Vanwege verschillen in studieopzet, geïnccludeerde patiënten, uitkomstmaten en follow-upduur kunnen er geen harde uitspraken worden gedaan over klinisch relevante verschillen in effect tussen osilodrostat, pasireotide en ketoconazol op het normaliseren van de cortisolspiegels. Daarvoor is een direct-vergelijkende (open-label) studie noodzakelijk.

Non-CD ECS

Indirecte vergelijking ten opzichte van ketoconazol

Ook bij patiënten met non-CD ECS is het maken van een indirecte vergelijking tussen osilodrostat en ketoconazol zeer lastig vanwege de verschillen in studiedesign (prospectieve, enkelarmige fase 2 studie vs. retrospectieve studie), patiëntkenmerken (verschillen in voorafgaande behandeling, soort endogeen syndroom van Cushing en baseline mUFC-waarden), uitkomstmaten (verschillende mUFC ULN-waarden, wel/geen meting van kwaliteit van leven) en follow-upduur (mediaan 12 weken vs. gemiddeld 9,6 maanden). Andere factoren die er toe bijdragen dat de indirecte vergelijking van zeer lage kwaliteit van bewijs is, zijn de zeer kleine patiëntaantallen in beide onderzoeken. In de osilodrostatstudie waren slechts 9 patiënten geïnccludeerd, waarvan het bovendien onduidelijk is of patiënten osilodrostat als primaire, secundaire of pre-chirurgische behandeling kregen. In de ketoconazolstudie van Moncet et al. zijn maar 6 patiënten geïnccludeerd die zeker non-CD ECS hadden, 37 patiënten hadden de ziekte van Cushing en bij 11 patiënten was de oorzaak van het endogeen syndroom van Cushing onbekend^[34]. Daarnaast is de osilodrostatstudie uitgevoerd bij Japanse patiënten, wat extrapolatie naar de Nederlandse praktijk bemoeilijkt vanwege verschillen in etniciteit. Het blijkt bijvoorbeeld dat de biologische beschikbaarheid van osilodrostat 20% hoger ligt bij Aziatische patiënten dan bij andere etniciteiten^[1]. Ook is er geen informatie over de invloed van beide behandelopties op de kwaliteit van leven bij patiënten met non-CD ECS. Aangezien osilodrostat een direct-remmende werking op de cortisolsynthese heeft, is het aannemelijk dat osilodrostat net als bij de ziekte van Cushing ook bij patiënten met non-CD ECS effectief is. Ook de EMA onderschrijft dit principe^[19]. Op basis van het werkingsmechanisme en op basis van de resultaten uit het onderzoek van Tanaka et al. dat suggereert dat osilodrostat de cortisolwaarden bij patiënten met non-CD CS verlaagt, zou kunnen worden geconcludeerd dat osilodrostat, net als ketoconazol, bij deze patiënten een gunstig effect heeft op de cortisolwaarden. Ook hier geldt echter dat het, vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijking, onmogelijk is om klinisch relevante verschillen tussen osilodrostat en ketoconazol bij patiënten met non-CD

ECS aan te tonen. Daarvoor is een direct-vergelijkende (open-label) studie noodzakelijk.

3.4 Ongunstige effecten

Osilodrostat

De bijwerkingen die in de LINC-3 studie met osilodrostat het vaakst werden gemeld, waren bijnierinsufficiëntie (51%), vermoeidheid (44%), oedeem (21%), braken (22%), nausea (42%) en hoofdpijn (34%). De ernstigste bijwerking die met het gebruik van osilodrostat in verband wordt gebracht, is bijnierinsufficiëntie [1, 23]. De meest frequent voorkomende en ernstige ongunstige effecten van osilodrostat zijn vermeld in tabel 5.

Gedurende de onttrekkingsfase (periode 3) werden er ongewenste effecten gemeld door 72% van de patiënten (n=26) in de osilodrostatgroep en door 66% van de patiënten in de placebogroep (n=23). Gedurende deze fase waren de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, anaemia, gewrichtspijn en hoofdpijn in de osilodrostatgroep [23].

Ketoconazol

De meest frequente bijwerkingen van ketoconazol zijn bijnierschorsinsufficiëntie, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, pruritus, uitslag en een toename aan leverenzymen. De meest ernstige bijwerking is hepatotoxiciteit, in de eerste plaats als acute hepatocellulaire toxiciteit, maar dit kan ook leiden tot cholestatisch letsel of een gemengd toxiciteitspatroon. Tijdens de behandeling moeten er met frequente intervallen metingen van ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubine en alkalische fosfatase worden uitgevoerd [14]. De meest frequent voorkomende en ernstige ongunstige effecten van ketoconazol zijn vermeld in tabel 5.

Pasireotide

Bij 57,4% van de patiënten die in de G2304-studie waren geïnccludeerd, werden bijwerkingen van graad 1 en 2 gemeld. Bijwerkingen van graad 3 werden waargenomen bij 35,8% van de patiënten en bijwerkingen van graad 4 bij 2,5% van de patiënten. Bijwerkingen van graad 3 en 4 hielden in de meeste gevallen verband met hyperglykemie. De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 10\%$) waren diarree, misselijkheid, buikpijn, cholelithiase (galstenen), reactie op de injectieplaats, hyperglykemie, diabetes mellitus, vermoeidheid en verhoogd geglycosyleerd hemoglobine [16]. Deze resultaten waren vergelijkbaar voor de B2305-studie [26, 27]. De meest frequent voorkomende en ernstige ongunstige effecten van pasireotide zijn vermeld in tabel 5.

Tabel 5: (Zeer) Vaak voorkomende en ernstige ongunstige effecten van osilodrostat vergeleken met ketoconazol en pasireotide bij patiënten met het endogeen syndroom van Cushing [14, 16]

	Systeem/orgaanklasse	Osilodrostat	Ketoconazol	Pasireotide
Zeer vaak voorkomend	Endocriene aandoeningen	bijnierinsufficiëntie		
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie, verminderde eetlust		Hyperglykemie, diabetes mellitus
	Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn		
	Bloedvataandoeningen	Hypotensie		
	Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, buikpijn, braken, misselijkheid		Diarree, buikpijn, misselijkheid
	Lever- en galaandoeningen		Afwijkende leverfunctietests	Cholelithiase
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag		
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, oedeem		Reactie op de injectieplaats, vermoeidheid
Onderzoeken	Verhoogde testosteronconcentraties bij vrouwen, verhoogde corticotrofineconcentraties	Toename leverenzymen	Geglycosyleerd hemoglobine verhoogd	
Vaak voorkomend	Endocriene aandoeningen		bijnierschorsinsufficiëntie	Bijnierinsufficiëntie
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust, type 2-diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie
	Zenuwstelselaandoeningen	Syncope		Hoofdpijn, duizeligheid
	Hartaandoeningen	Tachycardie		Sinusbradycardie, QT-verlenging

	Bloedvataandoeningen			Hypotensie
	Maagdarmselstaandoeningen		Misselijkheid, buikpijn, braken, diarree	Braken, pijn in de bovenbuik
	Lever- en galaandoeningen			Cholecystitis (inclusief de acute vorm), cholestase
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Hirsutisme (overbeharing) en acne bij vrouwen	Pruritus, uitslag	Alopecia, pruritus
	Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen			Myalgie, artralgie
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise		Verhoogd GGT, ALAT, ASAT, lipase, bloedglucose, bloedamylase, en verlengde protrombintijd
	Onderzoeken	QT-verlenging op ECG, transaminasen verhoogd		
Ernstig		Bijnierinsufficiëntie, QT-verlenging	Levertoxiciteit, QT-verlenging	Metabole ketoacidose, hypoglykemie, galstenen

Ziekte van Cushing

Directe vergelijking tussen osilodrostat en placebo

Incidentie ernstige (graad 3-5) interventiegerelateerde ongunstige effecten

Tijdens de onttrekkingsfase in de osilodrostatstudie ervaarden 2 patiënten in de osilodrostatarm (5,6%) en 3 patiënten in de placeboarm (8,6%) een ernstig ongunstig effect^[23]. Dit geeft een RR van 0,65 (95% BI: 0,12-3,65). Het is niet beoordeeld of deze effecten toe te schrijven waren aan de studiemedicatie.

Gradeconclusie:

Het effect van osilodrostat op de incidentie van de ernstige ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege indirect bewijs [patiënten die gedurende de eerste 24 weken de behandeling al hadden gestaakt (eventueel door ongunstige effecten) of gedurende de voorgaande 12 weken een dosisverhoging nodig hadden, werden niet geïncludeerd in de placebogecontroleerde onttrekkingsfase (48,2%)] en onnauwkeurigheid [beide klinische relevantiegrenzen worden overschreden].

Percentage stakers als gevolg van ongunstige interventiegerelateerde effecten

Gedurende de onttrekkingsfase in de osilodrostatstudie staakte geen enkele patiënt in de osilodrostatarm en één patiënt in de placeboarm (2,9%) de behandeling^[23]. Dit geeft een RR van 0,33 (95% BI: 0,01-7,70).

Gradeconclusie: Het effect van osilodrostat op de incidentie het staken van de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). De kwaliteit van bewijs is zeer laag vanwege indirect bewijs en onnauwkeurigheid [beide klinische relevantiegrenzen worden overschreden].

Indirecte vergelijking tussen osilodrostat, pasireotide en ketoconazol

Om een indirecte vergelijking tussen osilodrostat, ketoconazol en pasireotide te kunnen maken, worden de verschillende incidenties ernstige ongunstige effecten en de incidenties stakers hieronder weergegeven. In de verschillende studies is alle veiligheidsdata tot de data cut-off meegenomen (dus niet alleen gegevens van de onttrekkingsfase).

Incidentie ernstige (graad 3-5) interventiegerelateerde ongunstige effecten

In de osilodrostatstudie van Pivonello et al. (LINC-3) (CD) ervaarden 31,4% van de patiënten (n=43) een ernstig, ongunstig effect wat toe te schrijven was aan de studiemedicatie, waaronder bijnierinsufficiëntie, glucocorticoïdinsufficiëntie, hoofdpijn en braken^[23]. In de B2305-pasireotidestudie kwamen ernstige bijwerkingen (graad 3-4) bij 48,8% (n=79) van de patiënten voor, welke voornamelijk hyperglykemie-gerelateerd waren^[20]. In de G2304-pasireotidestudie kwamen ernstige ongunstige effecten (graad 3-4) bij 57,3% (n=86) van de patiënten voor, welke ook voornamelijk hyperglykemie-gerelateerd waren^[35]. Er is bij beide studies naar pasireotide niet beoordeeld of de ongunstige effecten waren toe te schrijven aan de studiemedicatie^[20, 35]. In de ketoconazolstudies van Castinetti et al. uit 2008 en 2014 is het onbekend hoeveel ongunstige effecten er in de studie ernstig van aard waren^[25, 24].

Percentage stakers als gevolg van ongunstige interventiegerelateerde effecten

9,5% van de patiënten (n=13) in de osilodrostatstudie van Pivonello et al. (LINC-3) (CD) staakte de behandeling door het optreden van ongewenste effecten veroorzaakt door de studiemedicatie, voornamelijk door bijnierinsufficiëntie of door groei van de tumor op de hypofyse^[19]. In de B2305-pasireotidestudie staakte 17,3% (n=28) van de patiënten de behandeling vanwege ongunstige effecten^[20]. In de G2304-pasireotidestudie staakte 12,7% (n=19) patiënten de behandeling

vanwege ongunstige effecten ^[35]. Er staakte 13% van de patiënten (n=5) in de ketoconazolstudie van Castinetti et al. uit 2008 en 25,6% van de patiënten (n=41) in de ketoconazolstudie van Castinetti et al. uit 2014 ^[25, 24].

De incidentie van de ernstige ongunstige effecten en de incidentie van de stakers door ongunstige effecten van de studies naar de ziekte van Cushing is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: incidentie ernstige ongunstige effecten en incidentie stakers door ongunstige effecten gerapporteerd voor de verschillende geïncludeerde studies.

Ziekte van Cushing	Incidentie ernstige ongunstige medicatiegerelateerde effecten	Incidentie stakers door ongunstige medicatiegerelateerde effecten
Osilodrostat LINC-3 Pivonello, 2020 ^[19, 23]	31,4%	9,5%
Ketoconazol Castinetti, 2008 ^[24] Castinetti, 2014 ^[25]	Onbekend Onbekend	13% 25,6%
Pasireotide B2305 ^[20] G2304 ^[35]	48,8%* 57,3%*	17,3%* 12,7%*

* Er is niet beoordeeld of dit gerelateerd is aan de studiemedicatie.

Non-CD ECS

Indirecte vergelijking tussen osilodrostat en ketoconazol

Incidentie ernstige (graad 3-5) interventiegerelateerde ongunstige effecten

In de osilodrostatstudie van Tanaka et al. (non-CD ECS) ervaaarde 44,4% (n=4) een graad 3 ongunstig effect wat waarschijnlijk was toe te schrijven aan de studiemedicatie ^[33]. In de ketoconazolstudie van Moncet et al. is het onbekend hoeveel ongunstige effecten er in de studie ernstig van aard waren ^[34].

Percentage stakers als gevolg van ongunstige interventiegerelateerde effecten

In de studie van Tanaka et al. (non-CD ECS) staakte 11,1% (n=1) de behandeling met osilodrostat vanwege een ongunstig effect wat mogelijk gerelateerd was aan het gebruik van osilodrostat, namelijk abdominale zwelling ^[33]. Er staakte 7,4% (n=4) van de patiënten de behandeling met ketoconazol vanwege bijwerkingen in de studie van Moncet et al ^[34].

De incidentie van de ernstige ongunstige effecten en de incidentie van de stakers door ongunstige effecten van de studies naar non-CD ECS is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: incidentie ernstige ongunstige effecten en incidentie stakers door ongunstige effecten gerapporteerd voor de verschillende geïncludeerde studies.

Non-CD ECS	Incidentie ernstige ongunstige medicatiegerelateerde effecten	Incidentie stakers door ongunstige medicatiegerelateerde effecten
Osilodrostat Tanaka, 2020 ^[33]	44,4%	11,1%

Ketoconazol Moncet, 2007 [34]	Onbekend	7,4%
----------------------------------	----------	------

3.4.1

Overige overwegingen

Ziekte van Cushing

Directe vergelijking tussen osilodrostat en placebo

Bij de gradebeoordeling is er bij beide uitkomstmaten met betrekking tot de ongunstige effecten afgewaardeerd voor indirect bewijs. Patiënten die gedurende de eerste 24 weken de behandeling al hadden gestaakt (eventueel door ongunstige effecten [n=12 (8,8%)]) of gedurende de voorgaande 12 weken een dosisverhoging nodig hadden, werden niet geïnccludeerd in de placebogecontroleerde onttrekkingsfase. 51,8% van alle geïnccludeerde patiënten nam deel aan de onttrekkingsfase [23]. Door het hanteren van deze studieopzet is deze onttrekkingsfase dus ook niet representatief voor de klinische praktijk. Het aantal ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers door de behandeling met osilodrostat zou in de praktijk dus mogelijk hoger kunnen liggen. Daarom is het effect van osilodrostat op de incidentie ernstige ongunstige effecten en op de incidentie stakers ten gevolge van ongunstige effecten zeer onzeker.

Uit de ongepubliceerde LINC-4 studie blijkt echter dat de incidentie ernstige ongunstige medicatiegerelateerde effecten en de incidentie stakers ten gevolge van ongunstige effecten vergelijkbaar zijn met de resultaten uit de LINC-3 studie. Gedurende de placebogecontroleerde periode van 12 weken ervaaarde 8,3% (N=4) van de patiënten in de osilodrostatarm een ernstig ongunstig medicatiegerelateerd effect en slechts één patiënt staakte de behandeling vanwege een ongunstig medicatiegerelateerd effect. Gedurende complete studieperiode van de LINC-4 studie (48 weken) ervaaarde 23,3% (n=17) een ernstig ongunstig medicatiegerelateerd effect en 11% (N=8) staakte de behandeling vanwege een ongunstig medicatiegerelateerd effect.

Endogeen syndroom van Cushing (ECS, inclusief de ziekte van Cushing)

Indirecte vergelijking tussen osilodrostat, pasireotide en ketoconazol

Zowel osilodrostat als pasireotide en ketoconazol hebben een uitgebreid bijwerkingenprofiel. Alle middelen geven een kans op QT-verlenging, bijnierinsufficiëntie, gastro-intestinale klachten en verhoging van leverenzymen. Osilodrostat geeft daarnaast nog een verhoogde kans op hypokaliëmie, wat dosisafhankelijk lijkt te zijn. Gedurende de LINC-3 studie naar osilodrostat kon hypokaliëmie behandeld worden met kaliumsuppletie, spironolacton, dosisreductie, dosisinterruptie of een combinatie van deze opties. Tevens worden hirsutisme (overbeharing) en acne vaak (>10%) gerapporteerd door vrouwelijke patiënten die osilodrostat gebruikten. Mannelijke patiënten rapporteerden deze bijwerkingen niet. Deze ongewenste effecten waren niet ernstig van aard (graad 1-2) [23]. Pasireotide geeft daarnaast nog zeer vaak (>10%) hyperglykemie-gerelateerde complicaties en tevens komen galstenen zeer vaak voor [16]. Een nadeel van ketoconazol is dat het ernstige levertoxiciteit kan veroorzaken [14]. Aangezien er bij de B2305 en G2304 studies van pasireotide bij patiënten met de ziekte van Cushing niet is beoordeeld of de ernstige ongunstige effecten medicatiegerelateerd zijn en er geen gegevens zijn van de incidentie ernstige ongunstige effecten in de studies naar ketoconazol bij patiënten met de ziekte van Cushing of met non-CD ECS, is het niet mogelijk om een voorkeur uit te spreken voor osilodrostat, ketoconazol of pasireotide op basis van het bijwerkingenprofiel voor beide patiëntengroepen. Bovendien zijn de incidenties stakers als gevolg van ongunstige effecten vergelijkbaar tussen de verschillende middelen. Wel kunnen de verschillen in bijwerkingenprofiel (hypokaliëmie, levertoxiciteit en hyperglykemie-gerelateerde complicaties) een rol

spelen in het bepalen van een passende behandeling. Aanwezige (relatieve) contra-indicaties voor de bestaande geneesmiddelen kunnen de opties voor langdurige medicamenteuze therapie beperken bij individuele patiënten. Ook daarom is er nog steeds sprake van een *unmet medical need* bij patiënten met het endogeen syndroom van Cushing.

3.5

Ervaring

Ketoconazol HRA® is sinds 2014 geregistreerd voor het endogeen syndroom van Cushing en pasireotide is sinds 2012 geregistreerd voor de ziekte van Cushing [14, 16]. Aangezien er van ketoconazol HRA® en pasireotide rond de 100 gebruikers per jaar zijn volgens de GIPdatabank, wordt de voorwaarde van 20.000 patiëntjaren bij chronische medicatie niet gehaald [36]. Daarom is de ervaring met zowel osilodrostat, ketoconazol en pasireotide beperkt. Dit is weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Ervaring met osilodrostat vergeleken met ketoconazol en pasireotide.

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

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf worden alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen vermeld [14, 16, 1].

Contra-indicaties

Er zijn geen contra-indicaties gemeld voor het gebruik van osilodrostat. Het gebruik van pasireotide moet vermeden worden bij ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh C). Gebruik van ketoconazol dient te worden vermeden bij patiënten met een verlengd QT-interval (aangeboren of verworven), met acute of chronische leveraandoening en/of indien voorafgaand aan de behandeling de waarden van de leverenzymen meer dan 2 maal hoger zijn dan de bovengrens van de normaalwaarde.

Specifieke groepen

Osilodrostat, pasireotide en ketoconazol mogen allemaal niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, aangezien reproductietoxiciteit is gebleken uit dieronderzoek. Bij behandeling van vruchtbare vrouwen met deze geneesmiddelen dient er effectieve anticonceptie gebruikt te worden. Ook mogen vrouwen geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van deze middelen.

Interacties

Bij osilodrostat, pasireotide en ketoconazol moet voorzichtigheid worden geboden met gelijktijdige toediening van andere QT-verlengende middelen. Een wash-out periode wordt daarom ook aanbevolen, wanneer patiënten switchen naar andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals pasireotide en ketoconazol.

Bij gebruik van osilodrostat wordt tevens aanbevolen om voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening van sterk enzymremmende/inducerende middelen of van middelen met een smalle therapeutische breedte in verband met metabolisme van

osilodrostat door CYP3A4, CYP2D6 en CYP2B6 en remming van CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 en CYP1A2 door osilodrostat. Bij gebruik van pasireotide wordt verder aanbevolen om ciclosporinespiegels te monitoren bij gelijktijdig gebruik, de hartslagfrequentie te monitoren bij gelijktijdig gebruik van middelen die bradycardie kunnen veroorzaken (bètablokkers, anticholinergica, bepaalde calciumkanaalblokkers en bepaalde anti-aritmica), de benodigde dosis van insuline en andere antidiabetica te controleren bij gelijktijdig gebruik en gelijktijdig gebruik van anticoagulantia te vermijden en indien dit niet mogelijk is, de coagulatieparameters (PT en PTT) nauw te monitoren. Ketoconazol kent erg veel interacties, aangezien het een krachtige remmer van CYP3A4 en P-glycoproteïne (P-gp) is. Ook wordt ketoconazol zelf gemetaboliseerd door CYP3A4, dus gelijktijdige toediening met CYP3A4- en PgP-remmers, -inductoren en -substraten brengt risico's met zich mee. Daarnaast wordt gelijktijdig gebruik van maagzuurremmers afgeraden in verband met verminderde absorptie en gelijktijdig gebruik van alcohol en andere levertoxische middelen wordt ook afgeraden in verband met leverschade.

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij zowel het gebruik van osilodrostat, als bij het gebruik van pasireotide en ketoconazol kan het cortisolonttrekkingsyndroom (symptomatische daling van cortisolspiegels, maar boven de ondergrens van normaalwaarden) of bijnierinsufficiëntie (cortisolspiegels beneden de ondergrens van normaalwaarden) optreden. Daarom moet de cortisolspiegel regelmatig gecontroleerd worden en patiënten moeten geattendeerd worden op symptomen van hypocortisolisme, namelijk misselijkheid, braken, vermoeidheid, buikpijn, verminderde eetlust en duizeligheid. Bij optreden van hypocortisolisme kan na een spiegelbepaling een tijdelijke dosisverlaging of tijdelijke onderbreking van de behandeling met osilodrostat worden overwogen. Ook dient bij gebruik van alle drie de geneesmiddelen de leverfunctie en elektrolytspiegels (kalium, calcium en magnesium) regelmatig gecontroleerd te worden. Tevens dienen er regelmatig ECG's te worden gemaakt in verband met mogelijke verlenging van het QT-interval. Bij gebruik van osilodrostat moet de behandeling tevens worden stopgezet bij patiënten die tijdens de behandeling door MRI geverifieerde corticotrofe tumorinvasiviteit ontwikkelen. Bij gebruik van pasireotide moet ook de glykemische status (nuchter plasmagluucose/hemoglobine A1c [FPG/HbA1c]) van een patiënt worden beoordeeld vóór aanvang van de behandeling en gedurende de behandeling is (zelf)monitoring van de bloedglucosespiegel en/of FPG-beoordeling van belang. Bij het optreden van hyperglykemie kan de antidiabetische behandeling worden aangepast, de dosis van osilodrostat worden verlaagd of eventueel worden stopgezet. Daarnaast moet de hypofysefunctie (TSH/vrij T4, GH/IGF-1) regelmatig gecontroleerd worden en ook de galblaas dient regelmatig echografisch te worden onderzocht in verband met een verhoogd risico op galstenen.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van osilodrostat is weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Gebruiksgemak van osilodrostat vergeleken met ketoconazol en pasireotide.

	<i>Osilodrostat</i>	<i>Ketoconazol</i>	<i>Pasireotide</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal	Subcutaan of intramusculair
Toedieningsfrequentie	2 maal daags 1 tot 3	2 tot 3 maal daags 2 tot	2 maal per dag 1
onderhoudsdosering	tabletten	3 tabletten	subcutane injectie (0,6-1,8 mg/dag)
	(2-60 mg/dag)	(800-1200 mg/dag)	OF
			1 keer per 4 weken 1 intramusculaire injectie (10-40 mg/4 weken)

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van osilodrostat bij de ziekte van Cushing is onderzocht in één multicenter, prospectieve studie met gerandomiseerde, dubbelblinde onttrekkingsfase (LINC-3). De resultaten laten zien dat osilodrostat een aanzienlijk klinisch relevant effect heeft op de normalisatie van de cortisolspiegels ten opzichte van placebo. Deze resultaten van de LINC-3 studie worden ondersteund door de resultaten van de niet gepubliceerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 3 LINC-4 studie. Deze studie kent een meer klassieke studieopzet zonder onttrekkingsfase. Op basis van het werkingsmechanisme van osilodrostat en op basis van de resultaten van één kleine open-label studie van osilodrostat bij patiënten met non-CD ECS, wordt er verwacht dat osilodrostat ook bij deze patiënten de cortisolspiegels kan verlagen. Hierbij wordt er meegewogen dat er zeer weinig patiënten zijn die non-CD ECS hebben, maar de kwaliteit van bewijs bij deze patiëntenpopulatie is zeer laag.

Vanwege de verschillen in studie-design, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-up duur is het maken van een indirecte vergelijking tussen osilodrostat, ketoconazol en pasireotide bij de ziekte van Cushing en tussen osilodrostat en ketoconazol bij non-CD ECS erg lastig. Osilodrostat, ketoconazol en pasireotide lijken alle drie in staat om de cortisolspiegels te verlagen, maar op basis van het beschikbare bewijs van zeer lage kwaliteit is de therapeutische waarde van osilodrostat ten opzichte van pasireotide en met name ten opzichte van ketoconazol moeilijk te bepalen. De beroepsgroep heeft aangegeven dat ketoconazol als eerstelijnsbehandeling wordt ingezet en pasireotide vaak pas als tweedelijnsbehandeling. Ketoconazol is echter alleen onderzocht in retrospectieve, enkelarmige cohortstudies, terwijl osilodrostat en pasireotide in prospectieve studies van hogere kwaliteit zijn onderzocht. Een direct vergelijkende studie is noodzakelijk om een kwantitatief verschil in responspercentages tussen de verschillende behandelingen aan te tonen. Zowel osilodrostat als pasireotide lijken de kwaliteit van leven klinisch relevant te verbeteren, terwijl dit voor ketoconazol niet is aangetoond. Een klinisch relevant verschil in de incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is niet aangetoond. Gedurende de LINC-3 en LINC-4 studie trad er geen verlies van effect op tijdens behandeling met osilodrostat (*escaping*), wat bij gebruik van pasireotide en ketoconazol wél voorkomt. Clinici geven aan dat dit een reden is waarom er op dit moment nog steeds sprake is van een *unmet medical need* bij ECS. Er bestaan verschillen in bijwerkingenprofiel, geneesmiddelinteracties en gebruiksgemak (oraal vs intramusculair/subcutaan) tussen de verschillende middelen, maar op basis daarvan is geen voorkeur voor één van de middelen uit te spreken. Osilodrostat geeft onder andere een verhoogde kans op hypokaliëmie en acne en overbeharing bij vrouwen, terwijl pasireotide een verhoogde kans op hyperglykemie-gerelateerde complicaties en galstenen geeft en gebruik van ketoconazol gepaard gaat met een risico op ernstige leverschade. Alle drie de middelen geven een verhoogd risico op stijging van de leverenzymen, QT-verlenging en hypocortisolisme. Osilodrostat kent minder geneesmiddelinteracties dan ketoconazol (CYP3A4- en P-gp-inductoren en -remmers) en pasireotide (antidiabetica, middelen die bradycardie kunnen veroorzaken en anticoagulantia).

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat osilodrostat een gelijke

therapeutische waarde heeft ten opzichte van pasireotide en ketoconazol bij de behandeling van de ziekte van Cushing bij volwassenen. Ook heeft osilodrostat een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van ketoconazol bij de behandeling van non-CD ECS bij volwassenen.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

n.v.t.

5.2 Nieuw advies

Osilodrostat kan de cortisolspiegels normaliseren bij volwassenen met de ziekte van Cushing die niet in aanmerking komen voor een operatie, bij wie een operatie niet geslaagd is, bij wie er wordt gewacht op de effectiviteit van radiotherapie of als kortdurende pre-chirurgische behandeling (3-4 maanden). Osilodrostat heeft ook een positief effect op de kwaliteit van leven. Het is daarmee bij patiënten met de ziekte van Cushing een alternatief voor metyrapon, ketoconazol en pasireotide. Op basis van relatief weinig gegevens lijkt osilodrostat ook de cortisolspiegels te kunnen verlagen bij patiënten met het endogeen syndroom van Cushing, anders dan de ziekte van Cushing. Bij deze patiënten is het een alternatief voor ketoconazol en metyrapon. De behandelaar zal per individuele patiënt moeten bepalen welke behandeling het meest geschikt is.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in november 2020 met de volgende zoektermen:

((osilodrostat[Title]) OR (pasireotide[Title])) OR (ketoconazole[Title]) AND (cushing[Title])

Ook is het filter 'humans' toegepast.

Ook is er een literatuursearch doorgevoerd in Cochrane in november 20 met de volgende zoektermen:

("Cushing disease"):ti OR ("Cushing syndrome"):ti AND (ketoconazole):ti OR (pasireotide):ti OR (osilodrostat):ti (Word variations have been searched)"

Ook is het filter 'Embase' toegepast.

In Pubmed leverde deze search 136 resultaten op en in Cochrane Library 28 resultaten. Na ontdebelen bleven er 151 resultaten over. Na exclusie van artikelen, werden er 12 artikelen geïncludeerd, welke betrekking hadden op zeven studies. De artikelen van Colao et al. (2012), Feder et al. (2014), Pivonello et al. (2014) Schopohl et al. (2015) en Petersenn et al. (2017) hadden allen betrekking op de B2305-studie van pasireotide [26, 28, 29, 27, 30]. De artikelen van Lacroix et al. (2018) en Fleseriu et al. (2019) hadden betrekking op de G2304-studie van pasireotide [32, 31]. Daarnaast werden de studies van Pivonello et al. (2020) en Tanaka et al. (2020) met betrekking tot osilodrostat en de studies van Moncet et al. (2007), Castinetti et al. (2008) en Castinetti et al. (2014) met betrekking tot ketoconazol geïncludeerd [25, 24, 34, 23, 33].

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Pivonello, 2020 [23]	Prospectieve, dubbelblinde multicenter, fase 3 studie met gerandomiseerde onttrekkingsfase; LINC-3 studie 34 weken + open label fase	N=137 (totaal geïncludeerd) N= 72 (naar gerandomiseerde fase) OSI=36 PCB=35	<ul style="list-style-type: none"> 18-75 jaar Gediagnosticeerd met de ziekte van Cushing (operatie niet geslaagd, geen operatie mogelijk of wachten op effectiviteit radiotherapie) mUFC > 1,5 × ULN Ochtendplasma ACTH boven de LLN Hypofyse is oorzaak van hoge cortisolspiegels 	OSI 1-30 mg BID versus PCB	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> Percentage complete responders aan het einde van periode 3 zonder dosisverhoging gedurende deze periode <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> Percentage complete responders aan het einde van periode 2 zonder dosisverhoging gedurende deze periode Percentages complete/partiële responders na 12, 24 en 48 weken Verandering in mUFC Cardiovasculaire parameters: nuchter plasmagluucose, HbA1C, lipidenprofiel, bloeddruk, lichaamsgewicht, BMI, heupomtrek PROMs: CushingQoL, BDI-II, EQ-5D-5L
Tanaka, 2020 [33]	Enkelarmige, open-label, multicenter, fase 2 studie 12 weken dosistitratie + 36 weken follow-up op stabiele dosis + optionele extensie tot week 72	N=9	<ul style="list-style-type: none"> 18-85 jaar Gediagnosticeerd met het endogeen syndroom van Cushing, anders dan de ziekte van Cushing mUFC > 1,3 × ULN Ochtendplasma ACTH boven de LLN 	OSI 2-30 mg BID	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verandering in mUFC vanaf baseline tot week 12 <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> Verandering in mUFC vanaf baseline tot week 24 en 48 Percentage complete/partiële/overall responders Veranderingen in serumcortisolspiegels, steroïdhormoonspiegels en cardiovasculaire/metabole parameters vanaf baseline tot week 12/24/48 Veiligheidsprofiel en farmacokinetische parameters PROMs: CushingQoL en BDI-II

Moncet, 2007 [34]	Retrospectieve studie Follow-up duur: 15 dagen-13 jaar	N=54	<ul style="list-style-type: none"> • 14-63 jaar. • Patiënten die ketoconazol ontvingen voor de behandeling van het endogeen syndroom van Cushing: -Ziekte van Cushing (n=37) -Ectopisch Cushingsyndroom (n=1) -Adrenale tumor (n=5); -Onbekende oorzaak (n=11) 	<p>Ketoconazol-tabletten BID/TID/QID (200- 1200 mg/dag)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preoperatief (n=27) • Primaire behandeling (n=11) • Secundaire behandeling (na niet-succesvolle operatie of na radiotherapie) (n=16) 	<ul style="list-style-type: none"> • Verandering in mUFC • Klinische symptomen: bloeddruk, myopathie, overgewicht/obesitas, oedeem, menstruele problemen, diabetes • Veiligheid
Castinetti, 2014 [25]	Retrospectieve (1995-2012), multicenter studie Follow-up duur: 0,03-135 maanden	N=200	<ul style="list-style-type: none"> • 8-87 jaar • Patiënten die ketoconazol monotherapie ontvingen voor de behandeling van de ziekte van Cushing tussen 1995 en 2012 	<p>Ketoconazol-tabletten (200-1200 mg/dag)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preoperatief (n=40) • Primaire behandeling (n=32) • Secundaire behandeling (na niet succesvolle operatie of na radiotherapie (n=128) 	<ul style="list-style-type: none"> • Verandering in mUFC • Percentages complete/partiële responders • Klinische evaluatie (bloeddruk, HbA1c, gewicht, kaliumspiegels, leverwaarden) • uiteindelijke dosis ketoconazol • duur van de ketoconazolbehandeling • duur van de follow-up periode • reden voor stoppen van de behandeling
Castinetti, 2008 [24]	Retrospectieve (1995-2005) studie Follow-up duur: 1 tot 72 maanden	N=38	<ul style="list-style-type: none"> • 18-73 jaar • Patiënten die ketoconazol ontvingen voor de primaire of secundaire behandeling van de ziekte van Cushing tussen 1995 en 2005 	<p>Ketoconazol-tabletten (200-1000 mg/dag).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primaire behandeling (n=21) • Secundaire behandeling (na niet succesvolle operatie of radiotherapie (n=17) 	<ul style="list-style-type: none"> • Verandering in mUFC • Percentages complete/partiële responders • Klinische evaluatie (bloeddruk, HbA1C, gewicht, kaliumspiegels, leverwaarden) • Uiteindelijke dosis ketoconazol • Duur van de ketoconazolbehandeling • Duur van de follow-up periode • Reden voor stoppen van de behandeling

Colao, 2012 Pivonello, 2014 Feder, 2014 Schopohl, 2015 Petersenn, 2017 [26-30]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase 3 studie Follow-up duur: 12 maanden + optionele extensie B2305-studie	N=162	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 jaar • Gediagnosticeerd met de ziekte van Cushing (operatie niet mogelijk of niet geslaagd operatie) • mUFC > 1,5 × ULN • Ochtendplasma ACTH ≥5 ng/l (≥1,1 nmol/l) • Hypofyse is oorzaak van hoge cortisolspiegels 	Pasireotide SC 600 µg BID (n=82) versus pasireotide SC 900 µg BID (n=80)	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentage complete responders na 6 maanden zonder dosisverhoging <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verandering in mUFC • Percentage complete/partiële responders na 3, 6 en 12 maanden • Corticotropine plasmawaarden • Cortisol in serum en speeksel • Veranderingen in klinische parameters (bloeddruk, BMI, lipidenprofiel, spierkracht, botdichtheid en uiterlijke kenmerken) • Tumorumvolume • PROMs: CushingQoL en BDI-II • Veiligheid
Lacroix, 2018 Fleseriu, 2019 [31, 32]	Gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase 3 studie Follow-up duur: 12 maanden + optionele extensie ITT G2304-studie	N=150	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 jaar • Gediagnosticeerd met de ziekte van Cushing • Operatie is geen optie • mUFC > 1,5-5,0 x ULN • Ochtendplasma ACTH boven de LLN • Hypofyse is oorzaak van hoge cortisolspiegels 	Pasireotide IM 10 mg elke 4 weken (n=74) versus pasireotide IM 30 mg elke 4 weken (n=76)	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentage complete responders in beide armen na 7 maanden met of zonder dosisaanpassing na 4 maanden <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentage complete responders na 7 maanden zonder dosisaanpassing na 4 maanden • Percentage complete responders na elke maand • Verandering in mUFC • Verandering in ochtendplasma ACTH • Verandering in ochtendserumcortisol • Verandering in klinische parameters (bloeddruk, BMI, heupomtrek, lipidenprofiel, gewicht, tekenen van hypercortisolisme) • PROM: CushingQoL • Veiligheid en verdraagbaarheid

ACTH: adenocorticotroop hormoon, BDI-II: Beck Depression Inventory II vragenlijst, BID: tweemaal daags, CushingQoL; Cushing kwaliteit van leven vragenlijst, HbA1C: geglyceerd hemoglobine, IM: intramusculair, ITT: intention to treat, LLN: normale onderste limiet, mUFC: vrij cortisol in de urine, OSI: osilodrostat, PCB: placebo, PROMs: patiënt-gerelateerde uitkomstmaten, SC: subcutaan, TID; driemaal daags, ULN: normale bovenste limiet, QID: viermaal daags.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Fleseriu, 2016 ^[37]	Fase-2 (LINC-2) studie van osilodrostat. Fase-3 studie (LINC-3) is wel geïnccludeerd.
Boscaro, 2014 ^[38]	Fase-2 extensiestudie van pasireotide. Fase-3 studies + extensie zijn wel geïnccludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2020	Samenvatting van de productkenmerken Osilodrostat
EMA / CBG ^[19]	2020	European Public Assessment Report (EPAR) Osilodrostat
<i>Endocrine Society / European Society of Endocrinology</i> ^[11]	2015	Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Bijlage 5: Baseline tabellen

1.1.Ziekte van Cushing	Osilodrostat			Ketoconazol			
	Pivonello, 2020 [23]			Castinetti, 2008 (n=38) [24]		Castinetti, 2014 [25]	
	Osilodrostat (n=36)	Placebo (n =35)	Alle patiënten (incl. non-gerandomiseerd) (n=137)	Ketoconazol als primaire behandeling (n=16)	Ketoconazol als secundaire behandeling (n=17)	Ketoconazol pre-chirurgisch (n=40)	Ketoconazol als primaire of secundaire behandeling (n=160)
Leeftijd, jaren gemiddeld(SD) Mediaan (IQR) Range				44 24-73	42 18-66	Bij diagnose 41,9 (15,8) 8-87	
Geslacht, aantal(%) Man Vrouw	6 (17%) 30 (83%)	13 (37%) 22 (63%)	31 (23%) 106 (77%)	2 (12%) 14 (88%)	3 (18%) 14 (82%)	44 (22%) 156 (78%)	
Tijd sinds diagnose, maanden Gemiddelde (range)	53,6 (25,9-94,3)	76,8 (39,3-133,7)	47,2 (19,0-88,3)	Onbekend	Onbekend	Onbekend	Onbekend
24-h mUFC xULN Gemiddeld (SD) Mediaan (IQR) Range	6,4 (9,2*) 3,3 (1,9*-56,4*)	4,1 (4,0*) 2,6 (1,5*-4,7*)	7,3 (11,5*) 3,4 (2,3*-6,7*)	7,5* 1,1*-69,6*	8,85* 1,03*-52,1*	6,89 (10,4)	3,3 (2,14)
24-h mUFC (nmol) Gemiddeld (SD) Mediaan (IQR) Range Gehanteerde ULN	890 (1276) 457 (268-777) 138 nmol/24h	560 (549) 358 (210-652) 138 nmol/24h	1006 (1590) 476 (314-919) 138 nmol/24h	1792 275-16700 240 nmol/24h	2124 248-12500 240 nmol/24h	Onbekend	Onbekend
Voorgaande behandeling (%) Operatie Medicatie Radiotherapie				Onbekend	Onbekend	Onbekend	Onbekend
	32 (89%) 26 (72%) 6 (17%)	33 (94%) 24 (69%) 5 (14%)	120 (88%) 102 (74%) 22 (16%)				

*waarde berekend op basis van beschikbare gegevens. SD: standaarddeviatie, IQR: interkwartielafstand, mUFC: vrij cortisol in de urine, ULN: normale bovenste limiet.

1.2 Ziekte van Cushing	Osilodrostat			Pasireotide			
	Pivonello, 2020 [23]			Colao, 2012, Pivonello, 2014 [26, 27]		Lacroix, 2018 [31]	
	Osilodrostat (n=36)	Placebo (n =35)	Alle patiënten (incl. non- gerandomiseerd) (n=137)	Pasireotide 600 µg SC 2dd (n=82)	Pasireotide 900 µg SC 2dd (n=80)	Pasireotide 10 mg IM (n=74)	Pasireotide 30 mg IM (n=76)
Leeftijd, jaren							
Gemiddeld (SD)				41	40	38,3 (12,5)	38,6 (13,0)
Mediaan (IQR)	41,0 (37,5- 51,5)	40,0 (31,0-55,0)	40,0 (31,0-49,0)				
Range	20,0-69,0	19,0-68,0	19,0-70,0	18-67	19-71		
Geslacht, aantal (%)							
Man	6 (17%)	13 (37%)	31 (23%)	20 (24%)	16 (20%)	16 (22%)	16 (21%)
Vrouw	30 (83%)	22 (63%)	106 (77%)	62 (76%)	64 (80%)	58 (78%)	60 (79%)
Tijd sinds diagnose, maanden							
Gemiddelde (range)	53,6 (25,9- 94,3)	76,8 (39,3-133,7)	47,2 (19,0-88,3)	53,4 (0,1-341,8)	54,7 (0,1-372,1)	22,3 (9,5-53,7)	22,4 (5,0-64,3)
24-h mUFC xULN							
Gemiddeld (SD)	6,4 (9,2*)	4,1 (4,0*)	7,3 (11,5*)	8,0*	5,4*	2,8 (1,5)	2,9 (2,0)
Mediaan (IQR)	3,3 (1,9*-5,6*)	2,6 (1,5*-4,7*)	3,4 (2,3*-6,7*)	5,0*	3,4*	2,5 (1,7-3,8)	2,2 (1,6-3,6)
Range				1,5*-158,2*	1,3*-42,2*		
24-h mUFC (nmol)							
Gemiddeld (SD)	890 (1276)	560 (549)	1006 (1590)	1156	782	466,2* (249,8*)	482,9* (333,0*)
Mediaan (IQR)	457 (268-777)	358 (210-652)	476 (314-919)	730	487	416,3* (283,1*-632,7*)	366,3* (266,4*-599,4*)
Range				220-22944	195-6123		
Gehanteerde ULN	138 nmol/24h	138 nmol/24h	138 nmol/24h	145 nmol/24h	145 nmol/24h	166,5 nmol/24h	166,5 nmol/24h
Voorgaande behandeling (%)							
Operatie	32 (89%)	33 (94%)	120 (88%)	64 (78%)	64 (80%)	59 (80%)	65 (84%)
Medicatie	26 (72%)	24 (69%)	102 (74%)	36 (44%)	42 (52%)	32 (43%)	30 (39%)
Radiotherapie	6 (17%)	5 (14%)	22 (16%)	3 (4%)	4 (5%)	Onbekend	Onbekend

*waarde berekend op basis van beschikbare gegevens. SD: standaarddeviatie, IQR: interkwartielafstand, mUFC: vrij cortisol in de urine, ULN: normale bovenste limiet, IM: intramusculair, SC: subcutaan,.

2.Non-CD ECS	Osilodrostat	Ketoconazol		
	Tanaka, 2020 ^[33]	Moncet, 2007 ^[34]		
	(n=9)^	Ketoconazol pre-chirurgisch (n=27)	Ketoconazol als primaire behandeling (n=11)	Ketoconazol als secundaire behandeling (n=16)
Ziekte van Cushing	0	37 (68,5%)		
Adrenal Cushing	5 (55,6%)	5 (9,3%)		
Ectopic Cushing	3 (33,3%)	1 (1,8%)		
Overig/onbekend	1 (11,1%)	11 (20,4%)		
Leeftijd, jaren gemiddeld(SD)				
Mediaan (IQR)	46	37	44	36
Range	20-75	95%BI: 33-46	95%BI: 33-61	95%BI: 32-45
Geslacht, aantal(%)				
Man	2 (22,2%)	7 (26%)	1 (9%)	2 (12%)
Vrouw	7 (77,8%)	20 (74%)	10 (91%)	14 (88%)
Tijd sinds diagnose, maanden Gemiddelde (range)	Onbekend	Onbekend	Onbekend	Onbekend
24-h mUFC xULN Gemiddeld (SD)				
Mediaan (IQR)	6,1*	6,3*	3,5*	2,6*
Range		1,9*-14*	1,5*-10,5*	1,6*-14,2*
24-h mUFC (nmol) Gemiddeld (SD)				
Mediaan (IQR)	841,80	570	314	230
Range		170-1260	136-942	143-1276
Gehanteerde ULN	138 nmol/24h	90 nmol/24h	90 nmol/24h	90 nmol/24h
Voorgaande behandeling (%)		Onbekend	Onbekend	Onbekend
Operatie	11,1%			
Medicatie	55,6%			
Radiotherapie	0%			

*waarde berekend op basis van beschikbare gegevens. SD: standaarddeviatie, IQR: interkwartielafstand, mUFC: vrij cortisol in de urine, ULN: normale bovenste limiet, 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

LINC-3 studie (Pivonello et al., 2020) ^[23]

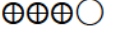
Pivonello, 2020	
+	Random sequence generation (selection bias)
+	Allocation concealment (selection bias)
+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	Selective reporting (reporting bias)
+	Other bias

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking van osilodrostat versus placebo bij de behandeling van de ziekte van Cushing bij volwassenen: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Osilodrostat	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

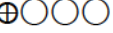
Normalisatie van cortisolspiegels (follow up: 12 weken; vastgesteld met: 24h vrij cortisol in urine)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig *	niet ernstig	niet gevonden	31/36 (86.1%)	10/35 (28.6%)	RR 3.01 (1.76 tot 5.17)	574 meer per 1.000 (van 217 meer tot 1.000 meer)	 REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	-----------	--------------	---------------	---------------	---------------	----------------------------	---	---	----------

Kwaliteit van leven (follow up: 48 weken; vastgesteld met: CushingQoL en BDI-II. Een hogere score op de CushingQoL en een lagere score op de BDI-II duidt op een betere kwaliteit van leven. Klinische relevantiegrenzen: CushingQoL: 10,1 punten, BDI-II: verandering van 17,5% vanaf de uitgangswaarde)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	-	-	-	-	De invloed van osilodrostat op de kwaliteit van leven vergeleken met placebo is, niet gerapporteerd. Alleen de verandering vanaf baseline na 48 weken in de gehele onderzoekspopulatie is gerapporteerd. <u>CushingQoL</u> Bij baseline was de gemiddelde score 42,4 punten en na 48 weken was de gemiddelde score 58,3 punten. Dit geeft een absolute verandering van 14,1 punten (10,9-17,3). <u>BDI-II</u> Bij baseline was de gemiddelde score 16,8 punten en na 48 weken was de gemiddelde score 10,7. Dit geeft een absolute verandering van 5,8 punten en een procentuele afname vanaf baseline van -31,8% (-44,3 - -19,3).			-	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---	---	---	---	--	--	--	---	----------

Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow up: 8 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	zeer ernstig ^c	niet gevonden	2/36 (5.6%)	3/35 (8.6%)	RR 0.65 (0.12 tot 3.65)	30 minder per 1.000 (van 75 minder tot 227 meer)	 ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------	-------------	-------------	----------------------------	---	--	----------

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Osilodrostat	placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Incidentie stakers (follow up: 8 weken)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	zeer ernstig ^d	niet gevonden	0/36 (0.0%)	1/35 (2.9%)	RR 0.33 (0.01 tot 7.70)	19 minder per 1.000 (van 28 minder tot 191 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------	-------------	-------------	----------------------------	---	-------------------	----------

BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: Risk ratio, CushingQoL: Cushing kwaliteit van leven vragenlijst, BDI-II: Beck Depression Inventory II vragenlijst.

Verklaringen:

- Door de studieopzet werden patiënten alleen geïncludeerd in de placebogecontroleerde onttrekkingsfase als ze genormaliseerde cortisolspiegels hadden na 24 weken, zonder een dosisverhoging te hebben ontvangen gedurende de voorgaande 12 weken (51,8%).
- Door de studieopzet werden patiënten die gedurende de eerste 24 weken de behandeling al hadden gestaakt (eventueel door ongunstige effecten) of gedurende de voorgaande 12 weken een dosisverhoging nodig hadden, niet geïncludeerd in de placebogecontroleerde onttrekkingsfase (48,2%).
- De puntschatter suggereert dat er minder ernstige ongunstige effecten optreden in de osilodrostatarm dan in de placeboarm. Beide klinische default relevantiegrenzen worden overschreden (0,75 en 1,25); er is afgewaardeerd met twee niveaus.
- De puntschatter suggereert dat er minder stakers zijn in de osilodrostatarm dan in de placeboarm. Beide klinische default relevantiegrenzen worden overschreden (0,75 en 1,25); er is afgewaardeerd met twee niveaus.

Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) osilodrostat (Isturisa). 2020.
2. EMA. Public summary of opinion on orphan designation: Osilodrostat for the treatment of Cushing's syndrome 2014.
3. Sharma ST, Nieman LK and Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 281-93.
4. W.W. de Herder, A.J. van der Lely, F.H. de Jong, et al. Syndroom van Cushing; optimaliseren van de diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneeskd*; 140: 1449-54.
5. Raff H and Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol* 2015; 593: 493-506.
6. Dekkers OM, Horvath-Puho E, Jorgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2277-84.
7. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, et al. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 311-26.
8. Orphanet: Syndroom van Cushing. Geraadpleegd op 16-12-2020 via https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=553.
9. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-17.
10. Nederland Z. Farmacotherapeutisch rapport pasireotide (Signifor) bij de indicatie 'ziekte van Cushing'. 2012.
11. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807-31.
12. Van Aken M, Feelders R, Van Der Lely A, et al. Syndroom van Cushing. II. Nieuwe behandelingen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006; 150: 2365-9.
13. Nederland Z. Farmacotherapeutisch rapport: Ketoconazol (Ketoconazol HRA) bij endogeen syndroom van Cushing. 2016.
14. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) ketoconazol (Ketoconazole HRA). 2015.
15. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) metyrapon (Metopirone). 2014.
16. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) pasireotide (Signifor). 2012.
17. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2454-62.
18. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) ketoconazol (Ketoconazole HRA). 2014.
19. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) osilodrostat (Isturisa®). 2020.
20. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) pasireotide (Signifor®). 2012.
21. Webb SM, Ware JE, Forsythe A, et al. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 89-98.
22. . In: (eds). Ottawa (ON): 2015.
23. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, 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:

748-61.

24. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 91-9.
25. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1623-30.
26. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914-24.
27. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, et al. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 408-17.
28. MacKenzie Feder J, Bourdeau I, Vallette S, et al. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III Trial. *Pituitary* 2014; 17: 519-29.
29. Petersenn S, Salgado LR, Schopohl J, 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: 156-65.
30. Schopohl J, Gu F, Rubens R, 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: 604-12.
31. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 17-26.
32. Fleseriu M, Petersenn S, Biller BMK, 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: 776-85.
33. Tanaka T, Satoh F, Ujihara M, et al. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 β -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. *Endocr J* 2020; 67: 841-52.
34. Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, et al. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 26-31.
35. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) pasireotide (Signifor®): extension(s) of marketing authorisation and an extension of indication variation 2017.
36. Zorginstituut Nederland: GIPdatabank.nl. (15-05-2020). Retrieved 16-12-2020, from <https://www.gipdatabank.nl/>.
37. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, et al. Osilodrostat, a potent oral 11beta-hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary* 2016; 19: 138-48.
38. Boscaro M, Bertherat J, Findling J, et al. Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: results from a 2-year, Phase II study. *Pituitary* 2014; 17: 320-6.