



# WAR CG notulen osilodrostat (Isturisa®)

## osilodrostat (Isturisa®), eerste bespreking

25 januari 2021

### FT-rapport

Osilodrostat (Isturisa®) is geregistreerd voor de behandeling van het syndroom van Cushing (ECS) waarbij sprake is van verhoogde cortisolspiegels. Het middel verlaagt cortisolspiegels. Volgens internationale richtlijnen bestaat de eerstelijnsbehandeling uit het wegnemen van de onderliggende oorzaak met een chirurgische ingreep. Ketoconazol, metyrapon en pasireotide zijn geregistreerd als medicamenteuze behandeloptie voor de ziekte van Cushing. Voor de andere vormen van het endogeen syndroom van Cushing (non-CD ECS) zijn ketoconazol en metyrapon geregistreerd. Metyrapon is in deze beoordeling buiten beschouwing gelaten, omdat het Zorginstituut in 2016 heeft geconcludeerd dat ketoconazol een gelijke waarde heeft ten opzichte van metyrapon en er in de tussentijd geen nieuwe onderzoeken zijn gepubliceerd over metyrapon.

De resultaten van een multicenter prospectieve studie met gerandomiseerde dubbelblinde onttrekkingsfase laten zien dat osilodrostat waarschijnlijk in staat is de cortisolspiegels te normaliseren bij patiënten met de ziekte van Cushing. Ook lijkt het middel de kwaliteit van leven klinisch relevant te verbeteren. Op basis van het werkingsmechanisme van osilodrostat en op basis van het geringe aantal resultaten van een klein open-label onderzoek van osilodrostat bij patiënten met non-CD ECS, lijkt het erop dat osilodrostat ook bij deze patiënten de cortisolspiegels kan verlagen.

Vanwege de verschillen in studiedesign, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-up 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 lastig. De middelen lijken alle drie in staat om de cortisolspiegels te verlagen, maar op basis van het beschikbare bewijs is er geen voorkeur uit te spreken voor een van de middelen. Osilodrostat kent minder geneesmiddelinteracties dan ketoconazol en pasireotide.

De concepteindconclusie luidt dat osilodrostat een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van ketoconazol en pasireotide bij de behandeling van de ziekte van Cushing en ook een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van ketoconazol bij de behandeling van de andere vormen van het endogeen syndroom van Cushing.

### *Referenten*

- Wat is de basis geweest voor de fabrikant om weerwaarde te claimen? Dit valt niet te destilleren uit de onderzoeken en uit de beschrijving in het dossier.
- De referent is het ermee eens dat er geen meerwaarde is aan te geven voor osilodrostat. Mogelijk zou er een eventuele gelijke

waarde geclaimd kunnen worden op basis van het effect op de cortisolspiegels.

- De bewijsvoering is weinig overtuigend vanwege de strenge patiëntselectie in de onttrekkingsstudie. Alleen patiënten die een adequate respons vertoonden en geen dosisverhoging nodig hadden gedurende de voorafgaande periode, mochten doorstromen naar de placebogecontroleerde fase van de studie.
- Er bestaan veel verschillen in studie-design, patiëntkenmerken, uitkomstmaten en follow-up duur tussen de verschillende onderzoeken naar osilodrostat, ketoconazol en pasireotide. Vergelijking is daarom niet goed mogelijk, ook al lijkt osilodrostat zelf wel een effect te hebben. Wetenschappelijk advies uitbrengen hierover is lastig en een gefundeerd oordeel over de therapeutische waarde is eigenlijk niet mogelijk op basis van zo weinig gegevens.
- Wanneer het maken van een vergelijking met een standaardbehandeling niet goed mogelijk is vanwege onvoldoende data, kan de therapeutische waarde niet worden vastgesteld. Dit resulteert dan in een minderwaarde.
- Ten aanzien van non-CD ECS is evenmin een voorkeur uit te spreken ten opzichte van de andere middelen op basis van het beschikbare bewijs.
- Metyrapon is niet meegenomen in de beoordeling, maar zowel voor ketoconazol als metyrapon geldt dat er geen aanvullende onderzoeken beschikbaar zijn gekomen sinds de beoordeling van het Zorginstituut in 2016. De referent vraagt zich af wat hier de reden voor is.
- 

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021023585

#### *Discussie*

- De registratiehouder claimt een meerwaarde op basis van de verschillen in de complete responspercentages (normalisatie van de cortisolspiegels) tussen verschillende de middelen.
- Metyrapon is niet meegenomen in de beoordeling, omdat ketoconazol meer recent is beoordeeld. Hierbij is geconcludeerd dat ketoconazol en metyrapon een gelijke waarde hebben. In verband met het aantal vergelijkingen, de leesbaarheid en het beschikbare bewijs is ervoor gekozen om metyrapon buiten beschouwing te laten.
- De fabrikant heeft aangegeven geen vergelijkend onderzoek te hebben gedaan omdat de standard of care per land sterk verschilt en omdat het kleine patiëntenaantallen betreft. Een open-label onderzoek zou echter een prima second best oplossing kunnen zijn. De bewijskracht van de effectiviteit van de andere middelen die op dit moment worden gebruikt voor het endogeen syndroom van Cushing is suboptimaal en kan ook ter discussie worden gesteld.
- Er is onvoldoende bewijs om de therapeutische effectiviteit van osilodrostat ten opzichte van de andere middelen aan te tonen.. In vergelijking met placebo is er wel degelijk effect zichtbaar op het verlagen van de cortisolspiegels en op de kwaliteit van leven.

- In dit geval betekent de conclusie van een minderwaarde niet dat er is aangetoond dat osilodrostat minder effectief is dan de andere middelen. De WAR geeft aan dat er op basis van het beschikbare bewijs geen uitspraken zijn te doen over de therapeutische waarde van osilodrostat ten opzichte van de middelen. Er kan dus geen meerwaarde of gelijke waarde toegekend worden en daarom moet er een minderwaarde geconcludeerd worden.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021023585

De WAR gaat niet akkoord met het voorstel voor een gelijke waarde van osilodrostat. De raad geeft aan dat een waardebepaling op basis van het beschikbare bewijs niet te maken is. Dit betekent dat er een minderwaarde geconcludeerd dient te worden. De raad ziet dit graag verwerkt in het rapport.

De beoordelaar verwerkt het commentaar van de WAR in het rapport.

#### BIA

Naar verwachting zullen 33 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met osilodrostat. De jaarlijkse kosten bedragen € 65.218 per patiënt, het gewogen gemiddelde van de substitutiebehandelingen is € 34.099. Opname van osilodrostat in het pakket van verzekerde zorg zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 1 miljoen.

#### *Referenten*

- Aangenomen wordt dat 50% van de patiënten in aanmerking komt voor de operatie. Het FT-rapport beschrijft vier scenario's voor behandeling. De groep patiënten die het middel voorafgaand aan de operatie krijgt ontbreekt echter in de budgetimpactanalyse.
- De GIP-data komen niet overeen met het oordeel van de experts of de fabrikant.
- Pasireotide laat de hoogste kosten zien, de gebruikersgroep is echter het kleinst. Niet duidelijk is of gekeken moet worden naar voorschriften in de GIP-databank of gebruikers.
- Aangenomen wordt dat osilodrostat het gebruik van ketoconazol, metyrapon en pasireotide deels zal substitueren. Heeft dit betrekking op de hele patiëntengroep? De berekening gaat uit van 100%. Geadviseerd wordt de vervangingskosten opnieuw te berekenen.

De beoordelaar neemt de groep patiënten die het middel voorafgaand aan de operatie krijgt op in de budgetimpactanalyse. De overwegingen betreffende het aantal gebruikers en de voorschriften worden nagekeken. Het rapport wordt aangepast.

## **osilodrostat (Isturisa®), tweede bespreking**

31 mei 2021

Zorginstituut Nederland  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2021023585

### Antwoordbrieven

Tijdens de eerste bespreking van osilodrostat concludeerde de WAR dat een indirecte vergelijking tussen osilodrostat, ketoconazol en pasireotide niet te maken was vanwege de vele verschillen tussen de studies, en dat er daarom sprake was van een therapeutische minderwaarde. Vanwege de opzet van de studie kon een gelijke waarde ook niet worden geclaimd op basis van de responspercentages.

Na een klokstop van drie maanden hebben de belanghebbende partijen hun reacties ingestuurd.

### FT-rapport

Op basis van die reacties heeft ZIN de ongepubliceerde LINC-4 studie met een meer klassieke studieopzet nu aan het dossier toegevoegd als ondersteunend bewijs. Overigens heeft ZIN het volledige *clinical study report* tot zijn beschikking. ZIN blijft echter van mening dat een direct vergelijkende studie noodzakelijk en ook mogelijk is om een eventuele therapeutische meerwaarde aan te tonen.

De beroepsgroep is ondanks verschillende behandelopties van mening dat sprake is van een *unmet medical need* vanwege verlies van effect in de loop der tijd (*escaping*) en vanwege de vele contra-indicaties, bijwerkingen en interacties van de beschikbare middelen. Ook is bij patiënten met matig tot ernstig hypercortisolisme behandeling met de beschikbare middelen vaak niet voldoende effectief om de cortisolproductie te normaliseren. De beroepsgroep gaf aan dat zij een duidelijke plek voor osilodrostat zien bij de behandeling van het endogeen syndroom van Cushing.

ZIN 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

### Referenten

- De referenten sluiten zich aan bij de gewijzigde conclusie. Zij vinden het op zich geen probleem dat een conclusie gewijzigd wordt op basis van een ongepubliceerde studie. Wel is daarbij belangrijk dat er volledig inzicht is in de opzet en onderbouwing van die studie.
- De LINC-4-studie lijkt zeer degelijk. Toch blijft een en ander onduidelijk over de inzetbaarheid van beschikbare middelen;
- Het is onduidelijk na hoeveel tijd zogenaamde *escaping* optreedt. De follow-up van de huidige studie naar osilodrostat is te kort om daar een goed beeld van te krijgen;
- De vergelijking tussen osilodrostat en de reeds bestaande middelen is moeilijk te maken. Dat heeft ook te maken met de bewijsvoering in studies naar die bestaande middelen.

In aanvulling op deze opmerkingen geeft ZIN aan dat escaping bij pasireotide al in het eerste jaar optrad. Bij de LINC-3 en -4-studies werd geen escaping waargenomen. Daarnaast heeft de beroepsgroep aangegeven dat pasireotide vaak pas een tweede keuze is in de behandeling.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021023585

De opsteller zal de stukken aanpassen op grond van bovenstaande bespreking.

BIA

Bij de conclusie van een gelijke waarde is een BIA niet aan de orde.