

# Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende osilodrostat til behandling af Cushings syndrom



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.*

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. juli 2021
------------------	---------------

Dokumentnummer	116424
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion</b> .....	<b>4</b>
2.1	Cushings syndrom .....	4
2.2	Osilodrostat.....	5
2.3	Nuværende behandling .....	6
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål</b> .....	<b>9</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	9
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	10
3.4	Effektmål.....	10
3.4.1	Vigtige effektmål.....	11
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning</b> .....	<b>13</b>
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning</b> .....	<b>14</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet</b> .....	<b>16</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser</b> .....	<b>16</b>
7.1	Hypokortisolisme .....	16
7.2	Compliance .....	17
7.3	Behandlingsvarighed.....	17
7.4	Efterfølgende behandlingslinjer.....	17
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning</b> .....	<b>17</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>18</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet</b> .....	<b>19</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>20</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag</b> .....	<b>21</b>
	Bilag 1: Søgestrengene .....	21



# 1. Begreber og forkortelser

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

©Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 13. juli 2021



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Recordati, som ønsker, at Medicinrådet vurderer osilodrostat (Isturisa) til endogent Cushings syndrom hos voksne. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 22. december 2020. Isturisa fik markedsføringstilladelse i EU i januar 2020.

### 2.1 Cushings syndrom

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

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

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

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

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

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

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



De forskellige symptomer ved Cushings syndrom og medfølgende multiorgansygdomme skyldes det kronisk forhøjede kortisolniveau og i enkelte tilfælde co-produktion af androgener (mandlige kønshormoner) i binyrerne [2–6]. Insulinsekretion og -sensitivitet påvirkes i negativ retning med risiko for udvikling af type 2 diabetes [2], som sammen med dyslipidæmi og hypertension øger risikoen for alvorlig hjertekarsygdom og øget mortalitet [6]. Øget kortisolniveau er også en stærk prædiktør for udvikling af knogleskørhed. Det skyldes, at det høje kortisolniveau både direkte og indirekte påvirker knogledensiteten ved blandt andet at hæmme genopbygning af knoglemasse [3]. Risikoen for infektioner øges også, idet kortisol har brede og potente immunosupprimerende effekter [5]. Symptomerne præsenterer sig gennem måneder til år, og der er stor variation både i udbredelse og alvorlighed hos de enkelte patienter.

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

Ubehandlet forværres sygdommen, og patienterne har høj dødelighed på grund af hjertekarsygdomme og den øgede risiko for infektioner. Prognosen hos patienterne er dog god, forudsat at behandlingen startes tidligt. Cushings syndrom har betydelig negativ effekt på patienternes livskvalitet, som skyldes både ændret udseende såvel som kortisols indvirkning på psyken, og patienterne oplever ofte vedvarende psykiske senfølger, selv efter behandling er iværksat [1,7].

## 2.2 Osilodrostat

Osilodrostat er en kortisolsyntesehæmmer (adrenal steroidsyntesehæmmer). Det er en potent hæmmer af 11 $\beta$ -hydroxylase (CYP11B1), som er det enzym, der er ansvarlig for det sidste trin i syntesen af kortisol i binyrerne. CYP11B1-hæmning er forbundet med ophobning af forstadier til kortisol (11-deoxycortisol) og dermed en acceleration af adrenal syntese, herunder androgener (mandlige kønshormoner) [8]. Osilodrostat hæmmer også CYP11B2, som er ansvarlig for syntesen af aldosteron [9].

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

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



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

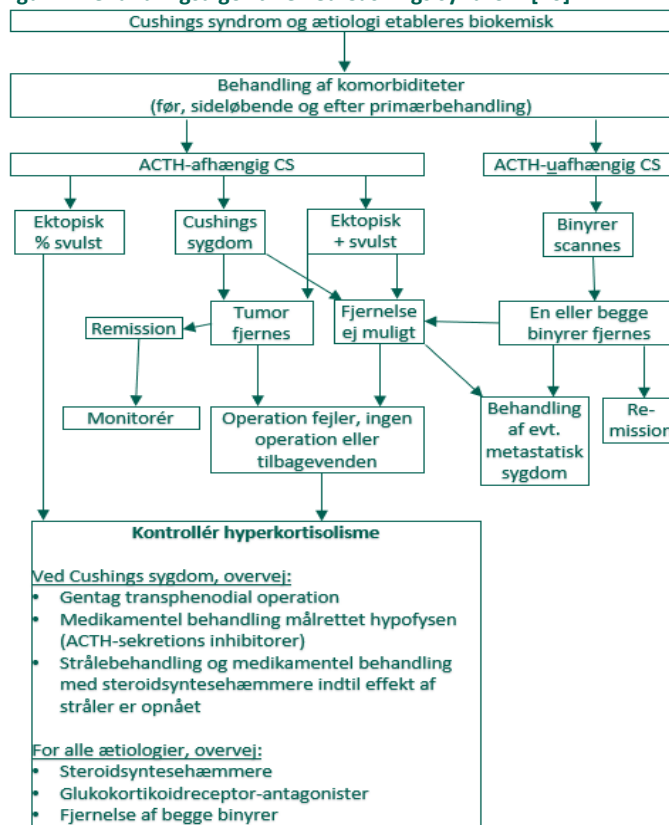
Evidensen bygger primært på data fra et randomiseret fase 3-studie, som kun inkluderer patienter med Cushings sygdom (hypofysær). Det er dog EMAs vurdering – på baggrund af osilodrostats virkningsmekanisme – at behandlingen forventes at være effektiv hos alle former for Cushings syndrom. Ekstrapolation af effekten til patienter med de øvrige former af endogent Cushings syndrom antages derfor af EMA som værende ukontroversiel [9].

## 2.3 Nuværende behandling

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

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

**Figur 1. Behandlingsalgoritme ved Cushings syndrom [10]**





### *Medicinsk behandling*

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

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

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

### *Valg af medicinsk behandling*

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

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

På grund af patientgruppens heterogene præsentation af symptomer og kliniske fund samt komorbiditeter er der ikke en klart defineret medicinsk standardbehandling i Danmark. Fagudvalget vurderer, at den medicinske behandling i klinisk praksis består af ketoconazol, metyrapon og pasireotid. Valg af præparat afhænger af klinisk erfaring og en individuel helhedsvurdering af patienten samt præparaternes bivirkningsprofil. Den kliniske erfaring med ketoconazol og metyrapon er lang (> 30 år), men evidensen består af retrospektive opgørelser og *case-reports*, der primært inkluderer patienter med Cushings sygdom [11,12]. Den kliniske erfaring med pasireotid er kortere, men evidensen består af randomiserede fase 3-studier [13].





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

Doseringen af lægemidlerne justeres individuelt efter patientens kortisolniveau og afhængigt af tolerabilitet. Ved behandling med en steroidsyntesehæmmer skal kortisolniveauerne monitoreres med få ugers mellemrum i starten. Ved behandling med pasireotid anbefales klinisk evaluering efter to måneders behandling. Lægemidlerne har en høj grad af interaktioner med andre lægemidler. Blandt andet er ketoconazol en kraftig hæmmer af enzymet CYP3A4. CYP3A4 er med til at omsætte en lang række lægemidler i kroppen, hvorfor det er vigtigt at have opmærksomhed på dette ved opstart og under behandling [11].

Kirurgi antages dog fortsat at være den primære behandling af Cushings syndrom. Fagudvalget forventer derfor, at behandling med osilodrostat som udgangspunkt også skal anvendes midlertidigt som de øvrige tilgængelige lægemidler.

#### *Øvrig behandling*

Udover en normalisering af kortisolniveauet er behandlingsmålet ved Cushings syndrom også at behandle komorbiditeter og den mangel på binyrebarkhormon (binyrebarkinsufficiens), som typisk opstår efter fjernelse af en hormonproducerende svulst.

#### *Behandling af komorbiditet*

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

#### *Behandling af binyrebarkinsufficiens*

Efter en vellykket primær operation og ved *block-replacement*-terapi vil patienterne næsten altid få binyrebarkinsufficiens. Der er ligeledes risiko for binyrebarkinsufficiens ved medicinsk normaliseringsstrategi specielt i stresssituationer. Der kan dog opleves symptomer trods substitution med fysiologiske doser hydrokortison. Symptomer omfatter kvalme, anoreksi, vægttab og mere uspecifikke symptomer såsom træthed, udmattelse og influenzalignende muskel- og ledsmerter. Nogle patienter udvikler depression, angst og panik. Symptomlindring opnås ved at øge substitutionsdosis, men det er omvendt vigtigt at reducere dosis igen, når det er muligt, for at undgå påført Cushings syndrom [1]. Patienterne skal derfor informeres om og uddannes i at genkende tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens.



## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Jf. afsnit 2.3 afhænger valg af behandling i klinikken af erfaring og en helhedsvurdering af den enkelte patient. Derfor er der ikke én behandling, som i klinikken er foretrukket frem for en anden, og fagudvalget ønsker derfor en sammenligning med alle tre komparatorer.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har osilodrostat sammenlignet med ketoconazol til voksne patienter med endogent Cushings syndrom?

#### *Population*

Voksne patienter med endogent Cushings syndrom, jf. situationer afsnit 2.3.

#### *Intervention*

Osilodrostat (startdosis 2 mg to gange dagligt, derefter individuel dosering på baggrund af respons og tolerabilitet).

#### *Komparator*

Ketoconazol startdosis 200 mg x 2-3 dagligt, max dosis 1.600 mg.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 2.

### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har osilodrostat sammenlignet med metyrapon til voksne patienter med endogent Cushings syndrom?

#### *Population*

Voksne patienter med endogent Cushings syndrom, jf. situationer afsnit 2.3.

#### *Intervention*

Osilodrostat (startdosis 2 mg to gange dagligt, derefter individuel dosering på baggrund af respons og tolerabilitet).

#### *Komparator*

Metyrapon startdosis 250 mg x 3-4 dagligt, max dosis 6.000 mg.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 2.



### 3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har osilodrostat sammenlignet med pasireotid til voksne patienter med endogent Cushings syndrom?

#### Population

Voksne patienter med endogent Cushings syndrom, jf. situationerne i afsnit 2.3.

#### Intervention

Osilodrostat (startdosis 2 mg to gange dagligt, derefter individuel dosering på baggrund af respons og tolerabilitet).

#### Komparator

Pasireotid<sup>1</sup> 600-900 mikrogram s.c. x 2 dagligt eller 10-40 mg i.m. hver 4. uge.

#### Effekt mål

De valgte effekt mål fremgår af tabel 2.

### 3.4 Effekt mål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effekt mål, der er nævnt i tabel 2. For hvert effekt mål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effekt mål og MKRF.

Tabel 2. Oversigt over valgte effekt mål

Effekt mål*	Vigtighed	Effekt målgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Normalisering af kortisolniveau	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der opnår et komplet respons på koncentration af gennemsnitlig kortisol i døgnurin (mUFC <sup>a</sup> < ULN <sup>b</sup> )	20 %-point
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	<i>CushingQoL Questionnaire</i>	10,1 point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger	10 %-point
			Kvalitativ gennemgang	

<sup>1</sup> Kun indikation til patienter med Cushings sygdom (hypofysær).



\* For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

\*\* Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet. <sup>a)</sup> Mean Urinary Free Cortisol (mUFC), <sup>b)</sup> Upper Limit of Normal (ULN).

### 3.4.1 Vigtige effektmål

#### **Normalisering af kortisolniveau**

Som beskrevet i afsnit 2.1 er patienter med Cushings syndrom i risiko for at udvikle mange alvorlige symptomer og følgesygdomme på grund af deres kronisk forhøjede kortisolniveau i blodet. Ved at normalisere kortisolniveauet vil symptomer og følgesygdomme over tid normaliseres [7,10]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at effektmålet normalisering af kortisolniveau er et vigtigt effektmål, da det er et surrogat endepunkt, som giver mulighed for at vurdere behandlingen og dens afledte effekt på symptomer og følgesygdomme.

Det kan ikke udelukkes, at patienter med Cushings sygdom, trods normalisering af ovennævnte, har en overdødelighed [4,6]. Fagudvalget vurderer dog ikke, at det påvirker valg af effektmål.

Kortisol omsættes i leveren og udskilles som vandopløselige metabolitter og frit kortisol i urinen. Ved meget højt kortisol i blodbanen vil mængden af frit kortisol derfor stige, og udskillelsen i urinen af frit kortisol vil stige tilsvarende. Der er en normal fysiologisk døgnvariation af kortisolniveauet i blodet (højest om morgenen og lavest ved midnat), hvorfor måling af gennemsnitlig døgnurin-kortisol er et godt estimat for den biologisk aktive fraktion af kortisol i blodet. Kortisolniveauet kan også måles som serum-/plasma-kortisol eller i spyt, men døgnurin-kortisol anses som det bedste mål for døgnets samlede kortisolproduktion.

Patienternes respons på behandlingen kan defineres som følger:

- Komplet respons er defineret som døgnurin-kortisol  $\leq$  øverste normal niveau (ULN).
- Partielt respons er defineret som døgnurin-kortisol  $>$  ULN, men med mindst 50 %'s reduktion fra baseline.
- "Overall" respons er defineret som et af de to ovennævnte.

Fagudvalget finder, at komplet respons er det bedste mål til at vurdere, hvor effektiv en ny behandling er. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andel patienter, der opnå et komplet respons ved henholdsvis 4 uger, 12 uger og med længst mulig opfølgningstid. På den måde vurderes behandlingen både i titreringsperioden og ved vedligeholdelsesdosis.

Der er foreligger ingen veldefineret grænse for, hvor stor en andel der skal opnå et komplet respons, før en forskel er klinisk relevant, men fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 20 %-point.

Fagudvalget er opmærksom på, at behandling med lægemidlerne foregår ved, at dosis titreres i henhold til patientens respons. Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger bidrager med information vedrørende regler for titrering i de inkluderede studier.



### **Livskvalitet**

Patienter med Cushings syndrom har ofte en stærkt forringet livskvalitet som følge af symptomer og følgesygdomme [7]. Fagudvalget betragter derfor effektmålet som vigtigt for vurderingen.

Fagudvalget vurderer, at det sygdomsspecifikke livskvalitetsværktøj *CushingQoL Questionnaire*, som er valideret til patienter med Cushings syndrom, er et relevant værktøj at anvende i denne vurdering [14]. Værktøjet består af 12 punkter, som fanger patientens respons inden for syv områder: daglige aktiviteter, heling og smerte, humør og selvtillid, sociale bekymringer, fysisk optræden, hukommelse og bekymringer for fremtiden. Scoren beregnes ved at sammenlægge de individuelle scorer, som herefter standardiseres, så den totale score går fra 0-100. En stigning i score i forhold til scoren ved baseline indikerer en forbedring af livskvalitet hos patienten.

I værktøjet er den mindste relevante forskel fastsat på baggrund af 0,5 standardafvigelse forskel fra baseline, hvilket svarer til en ændring på 10,1 point fra baseline. Fagudvalget ønsker at se resultater for livskvalitet opgjort samlet og betragter en forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline på 10,1 point som den mindste klinisk relevante forskel.

Hvis der ikke foreligger data fra *CushingQoL Questionnaire*, foretrækker fagudvalget data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med Cushings syndrom, fx det generiske EQ-5D.

### **Bivirkninger**

Fagudvalget vurderer, at bivirkninger er et vigtigt effektmål, da det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og for compliance. Fagudvalget vurderer dog, at villigheden til at acceptere bivirkninger er høj, da behandlingen ofte kun er midlertidig, og patienternes sygdomsbyrde ved opstart af behandling er høj.

Forekomst af behandlingskrævende bivirkninger kan være et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet, og disse kan have væsentlig indvirkning på patienternes helbred og velbefindende. Hos patienter med Cushings syndrom, som i forvejen er i forhøjet risiko for kardiovaskulære, metaboliske og infektiøse komplikationer, vil bivirkninger svarende til disse systemer forværre sygdommen yderligere. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger med længst mulig opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant. Fagudvalget ønsker som supplement en oversigt over, hvilke bivirkninger der kræver behandling.

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet behandlingskrævende bivirkninger, at ansøger opgør bivirkningsprofilerne for både intervention og komparatorer med henblik på en kvalitativ gennemgang. Opgørelsen skal indeholde alle bivirkninger af enhver grad rapporteret i de kliniske studier. Bivirkninger af grad 3-4 bedes opgjort separat. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen. Fagudvalget er særligt opmærksom på risiko for QT-forlængelse,



hypokortisolisme, levertoksicitet, diabetes (HbA1C), hypertension og påvirkning af kaliumbalancen samt testosteronniveau hos kvinder.

Hvis der ikke findes opgørelser over bivirkninger, kan Medicinrådet acceptere opgørelser over uønskede hændelser.

## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Medicinrådet kan også inddrage upublicerede og eventuelt fortrolige data – se [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#).

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor osilodrostat er sammenlignet direkte med komparatorerne. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

### Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).



Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## 5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).



- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

### **Metaanalyser**

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

### **Narrative analyser**

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

### **Sundhedsøkonomiske analyser**

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.





En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

## 6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7. Andre overvejelser

### 7.1 Hypokortisolisme

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, hvordan hypokortisolisme er målt (blodprøve, patientvurdering e.l.) og vurderet i de inkluderede studier som bivirkning. Herunder også hvilke assays (immunoassay eller massespektometri-assay) der anvendt til at måle kortisolniveauerne specielt i plasma i de inkluderede studier, i forhold til at



vurdere risikoen for krydsaktivitet og dermed medbestemmelse af kortisol-forstadier, fx 11-deoxycortisol.

## 7.2 Compliance

Fagudvalget ønsker, at ansøger bidrager med en oversigt over håndtering og opbevaring af lægemidlerne (intervention og komparatorer) samt forhold vedrørende indtagelse m.v., i forhold til at vurdere compliance.

## 7.3 Behandlingsvarighed

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, hvor længe patienterne kan forventes at være i behandling med intervention og komparatorer. Den forventede behandlingsvarighed bedes afspejlet i tidshorizonten i den sundhedsøkonomiske model.

## 7.4 Efterfølgende behandlingslinjer

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

# 8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 9. Referencer

1. Dansk endokrinologisk selskab. National behandlingsvejledning: Cushings syndrom [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/hypofyse-og-binyresygdomme/cushings-syndrom/>
2. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management. *Endocr Rev.* 2017;38(3):189–219.
3. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319–28.
4. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM, Hassan-Smith ZK, Ntali G, et al. Mortality in patients with Cushing’s disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):569–76.
5. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233–47.
6. Ragnarsson O, Olsson DS, Papakokkinou E, Chantzichristos D, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. Overall and disease-specific mortality in patients with cushing disease: A Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2375–84.
7. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-Term Impaired Quality of Life in Cushing ’ s Surgical Remission. 2006;91(2):447–53.
8. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Isturisa. 2020;1–22. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)
9. European Medicines Agency (EMA). Isturisa - EPAR. 2020;31(November 2019).
10. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of cushing’s syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807–31.
11. European Medicines Agency (EMA). Ketoconazole - EPAR. 2014;44(September). Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003906/WC500181493.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003906/WC500181493.pdf)
12. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, et al. Effectiveness of metyrapone in treating cushing’s syndrome: A retrospective multicenter study in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4146–54.
13. European Medicines Agency (EMA). Bilag I produktresumé Signifor. 2014;44(0).
14. Webb SM, Badia X, Baarahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing’s syndrome with a new questionnaire. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(5):623–30.



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende Cushings syndrom

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Claus Larsen Feltoft <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Endokrinologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Eigil Husted Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Marie Juul Ørnstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Meena Asmar <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
Mikkel Andreassen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Torben Laursen, <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Gitte Stampe Møller <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lone Muxoll Storkfelt <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
<i>Kan ikke udpege</i>	Danske Patienter
Gry Bispelund Knudsen	Inviteret af formanden

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00



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

# 11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	13. juli 2021	Godkendt af Medicinrådet.



# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	Cushing Syndrome[mh]	Population
#2	Cushings syndrome[tiab] OR Cushing's syndrome[tiab] OR cushing syndrome[tiab]	
#3	hypercortisolism[tiab]	
#4	Pituitary ACTH Hypersecretion[mh]	
#5	cortisol hypersecretion[tiab] OR ACTH hypersecretion[tiab] OR adrenocorticotrophic hormone secreti*[tiab] OR adrenocorticotrophic hormone secreti*[tiab] OR ACTH secreti*[tiab]	
#6	Cushings disease[tiab] OR Cushing's disease[tiab] OR cushing disease[tiab]	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	
#8	Osilodrostat[nm] OR osilodrostat[tiab] OR Isturisa*[tiab]	Intervention & komparator
#9	Ketoconazole[mh] OR ketoconazole[tiab] OR Nizoral*[tiab]	
#10	Metyrapone[mh] OR metyrapone[tiab] OR Metopiron*[tiab]	
#11	pasireotide[nm] OR pasireotide[tiab] OR Signifor*[tiab]	
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	
#13	#7 AND #12	
#14	english[la] AND hasabstract	Afgrænsning til artikler på engelsk, med abstracts
#15	Animals[mh] NOT Humans[mh]	Eksklusion af dyrestudier og irrelevante publikationstyper
#16	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti] OR Systematic Review[pt] OR review[ti]	
#17	(#13 AND #14) NOT (#15 OR #16)	



#18	Clinical Trial[pt] OR Comparative Study[pt] OR Multicenter Study[pt]	Filter til identifikation af kliniske studier (rct, observationelle m.fl.)
#19	(clinical[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR controlled[tiab] OR case-control[tiab] OR prospective[tiab] OR multicenter[tiab] OR multicentre[tiab] OR comparative[tiab] OR open-label[tiab] OR phase II[tiab] OR phase III[tiab]) AND (trial[tiab] OR study[tiab])	
#20	Observational Study[pt] OR Cohort Studies[mh]	
#21	(observational[tiab] OR cohort[tiab] OR retrospective*[tiab]) AND (study[tiab] OR analy*[tiab])	
#22	Registries[mh] OR registry[tiab] OR nation-wide[tiab] OR nationwide[tiab] OR population-based[tiab] OR real-world[tiab]	
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	
#24	#17 AND #23	Endelig søgning

Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	(cushing* next (disease or syndrome)):ti,ab,kw	
#2	hypercortisolism:ti,ab	
#3	[mh "Pituitary ACTH Hypersecretion"]	Population
#4	((cortisol or ACTH or adrenocorticotropic or adrenocorticotrophic) next (secreti* or hypersecretion)):ti,ab	
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
#6	(osilodrostat or Isturisa*):ti,ab,kw	
#7	(ketoconazole or Nizoral*):ti,ab,kw	
#8	(metyrapone or Metopiron*):ti,ab,kw	Intervention & komparator
#9	(pasireotide or Signifor*):ti,ab,kw	
#10	#7 OR #8 OR #9	
#11	#5 AND #10	
#12	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	



#13	("conference abstract" or review):pt,ti	
#14	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#15	NCT*:au	
#16	#12 or #13 or #14 or #15	
#17	#11 not #16	
#18	#17 not pubmed:an	Endelig søgning, fratrukket referencer fra Pubmed. Afgræns til Trials