

BEZOEKADRES
Eekholt 4
1112 XH Diemen

POSTADRES
Postbus 320
1110 AH Diemen

☎ (020) 797 85 55
☎ (020) 797 85 00

✉ info@cvz.nl
🌐 www.cvz.nl

Aan de Minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
10 augustus 2012

Uw kenmerk
Farma-3126564

Datum
25 oktober 2012

Ons kenmerk
ZA/2012115762

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
GVS beoordeling pasireotide (Signifor®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 augustus 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel pasireotide (Signifor®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 12/14 dat als bijlage is toegevoegd.

Pasireotide is een somatostatineanaloog en oefent zijn farmacologische werking uit via binding aan somatostatinerceptoren. Dit leidt tot remming van de ACTH-secretie. Pasireotide is geregistreerd als weesgeneesmiddel voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd. Het is beschikbaar als 0,3, 0,6 of 0,9 mg in 1 ml oplossing voor subcutane injectie.

Mede vanwege de slechte prognose en huidige beperkte behandelmogelijkheden van deze weesindicatie, heeft pasireotide, ondanks het lage responspercentage, bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ketoconazol, cabergoline en metyrapon.

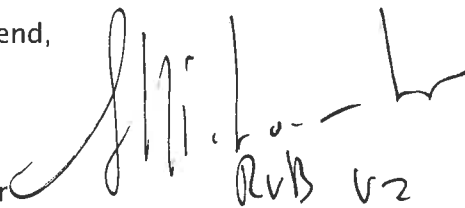
Pasireotide kan niet opgenomen worden op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Aan de registratiehouder is vrijstelling verleend voor het indienen van een farmaco-economisch dossier. Eventuele opname van pasireotide in het GVS gaat gepaard met meerkosten die volgens raming kunnen variëren van €0,8 tot €1,7 miljoen per jaar drie jaar na marktintroductie. Als pasireotide ook off-label wordt toegepast bij patiënten met acromegalie en bij patiënten met

2/ZA/2012115762

carcinoïdsyndroom zal de opname van pasireotide gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kan variëren van €3,7 tot €4,6 miljoen per jaar drie jaar na marktintroductie.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur



Handwritten signature of dr. A. Boer, consisting of a stylized cursive script. Below the signature, the initials 'RvB v2' are written in a simpler, blocky font.

Rapport

CFH-rapport 12/14 pasireotide (Signifor®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 24 september 2012

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2012096524

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. pasireotide (Signifor®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Standaarddosering
2	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Literatuur
3	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
4	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
4	2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid
4	2.d.1. Kostenconsequentieraming
5	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming
5	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport pasireotide (Signifor®)

1. Inleiding

In de brief van 10 augustus 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over pasireotide (Signifor®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. pasireotide (Signifor®)

Samenstelling

Pasireotide, 0,3, 0,6 of 0,9 mg oplossing voor subcutane injectie.

Geregistreerde indicatie

Voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Het weesgeneesmiddel pasireotide is het enige geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Cushing. Pasireotide is niet onderling vervangbaar met enig ander reeds in het GVS opgenomen geneesmiddel. Vanwege de therapeutische meerwaarde van pasireotide bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Cushing wordt voor pasireotide plaatsing op bijlage 1B van de regeling zorgverzekeringen (RZv) aangevraagd.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met ketoconazol, metyrapon, cabergoline in aanmerking. Omdat de genoemde middelen in tegenstelling tot pasireotide oraal worden toegediend, zijn ze niet onderling vervangbaar met pasireotide op basis van een verschil in toedieningsweg. Daarnaast dient de onderlinge vervangbaarheid met de overige somatostatineanaloga (langwerkend octreotide en lanreotide) te worden onderzocht. Deze zijn opgenomen op bijlage 1A in cluster OH01CBAP.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Pasireotide is geregistreerd voor toepassing bij de ziekte van Cushing. Octreotide en lanreotide zijn geregistreerd voor de weesindicaties acromegalie en carcinoïdsyndroom (de hoofdindicaties).

Daarnaast is octreotide tevens nog voor bloedende esophagusvarices, preventie van complicaties van

pancreaschirurgie en behandeling van symptomen van overige gastro-enteropancreatische endocriene tumoren geregistreerd. Lanreotide is tevens geregistreerd voor de behandeling van thyrotroop adenoom. Het gaat bij deze indicaties echter om een in verhouding klein aantal patiënten.¹

Op basis van kortdurende fase II studies zijn er alleen aanwijzingen dat pasireotide effectief kan zijn bij de behandeling van acromegalie en carcinoïdsyndroom.^{2,3} Er is op dit moment echter nog onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van pasireotide bij deze indicaties.

Conclusie: Het indicatiegebied van pasireotide is niet gelijksoortig aan die van lanreotide en octreotide.

Gelijke toedieningsweg

Pasireotide, lanreotide en octreotide worden via subcutane injectie toegediend.

Conclusie: De drie middelen hebben een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Er is bij geen van de drie geneesmiddelen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: Pasireotide, lanreotide en octreotide zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Pasireotide bindt zich met hoge affiniteit aan en activeert de somatostatinerceptorsubtype hsst5 wat leidt tot remming van de ACTH-secretie bij patiënten met de ziekte van Cushing. Lanreotide en octreotide hebben een veel lagere bindingsaffiniteit voor hsst5. Deze middelen binden vooral aan receptor subtype sst2⁴ en zijn niet effectief bij de behandeling van de ziekte van Cushing.

Conclusie: Tussen pasireotide en lanreotide en octreotide is sprake van een klinisch relevant verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Pasireotide is een weesgeneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd. Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat pasireotide niet onderling vervangbaar is met lanreotide en octreotide.

2.a.5. Standaarddosering

n.v.t.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Op grond van bovenstaande kan pasireotide niet op bijlage 1A

worden geplaatst. Bekeken moet worden of pasireotide in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.

2.a.7. Literatuur

¹ College voor zorgverzekeringen. CFH-rapport 00/12. Budenoside, calcitriol en lanreotide. Beschikbaar via www.cvz.nl.

² Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, et al.; Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2781-9.

³ Kvoils L, Oberg KE, O'Dorisio T, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a Phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; in press.

⁴ European Medicines Agency. Signifor®: EPAR – product information. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling

Gunstige effecten. In een fase III studie met patiënten met de ziekte van Cushing was na 6 maanden behandelen het percentage responders 15% (95% BI: 7-22%) in de pasireotide 600 µg bid-arm en 26% (95% BI: 17-37%) in de pasireotide 900 µg bid-arm. De gemiddelde absolute verandering van de concentratie van vrij cortisol in de urine t.o.v. de uitgangswaarde was -463 nmol/24 uur in de pasireotide 600 µg bid-arm en -365 nmol/24 uur in de pasireotide 900 µg bid-arm. In totaal stopte 25% van de patiënten binnen 12 maanden met de behandeling vanwege onvoldoende effectiviteit. Gezien de korte follow-up duur van de belangrijkste studie zijn de gunstige effecten van pasireotide op lange termijn nog onbekend.

In de huidige Nederlandse klinische praktijk worden metyrapon, off-label ketoconazol of off-label cabergoline toegepast bij patiënten met de ziekte van Cushing. In een paar kleine, retrospectieve studies zijn de gunstige effecten van deze drie middelen bepaald bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of een operatie niet is geslaagd. Gebaseerd op de resultaten van deze studies zijn er alleen aanwijzingen dat deze middelen werkzaam zijn. Uit de gemaakte indirecte vergelijkingen kunnen vanwege de verschillen in studieopzet, definitie (primaire) uitkomstmaat, behandelduur en onderzochte patiënten geen harde conclusies getrokken worden.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende ongunstige effecten (>20%) die optraden tijdens de behandeling met pasireotide waren diarree, misselijkheid, hyperglykemie, cholelithiase en buikpijn. Over het algemeen zijn de meeste ongunstige effecten mild tot matig. Het percentage patiënten

met ernstige bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling was 12% (600 µg bid-arm = 9% en 900 µg bid-arm = 15%). De meest frequente gerapporteerde ernstige bijwerkingen waren cholelithiase en hyperglykemie gerelateerd. In de fase III studie stopte 28 patiënten (17%) met de behandeling vanwege ongunstige effecten. Verder was bij 55 patiënten (34%) een dosisaanpassing of tijdelijke onderbreking van de behandeling nodig. De ongunstige effecten van pasireotide op lange termijn zijn nog onbekend. Een vergelijking tussen de ongunstige effecten van pasireotide en vergelijkende behandelingen wordt bemoeilijkt door de beperkte gegevens over de bijwerkingprofielen van de vergeleken behandelingen bij patiënten met de ziekte van Cushing.

Ervaring. De ervaring met pasireotide is beperkt. De ervaring met de vergeleken behandelingen is ruim, omdat deze middelen al meer dan 10 jaar op de markt zijn.

Toepasbaarheid. Pasireotide heeft geen specifieke voordelen in de toepasbaarheid. Onderlinge verschillen in de toepasbaarheid zijn onvoldoende om een doorslaggevende voorkeur te geven.

Gebruiksgemak. Pasireotide wordt tweemaal daags subcutaan door de patiënt zelf toegediend. Overige behandelingen worden oraal toegediend, maar hebben als nadeel het grote aantal tabletten per dag.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Mede vanwege de slechte prognose en huidige beperkte behandel mogelijkheden van deze weesindicatie, heeft pasireotide, ondanks het lage responspercentage, bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ketoconazol, cabergoline en metyrapon.

2.c.

2.c.1. Beoordeling doelmatigheid

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de fabrikant van pasireotide ontheffing verleend voor het indienen van een farmaco-economisch dossier. Dit gezien de verwachte meerkosten van minder dan €2,5 miljoen.

2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid

n.v.t.

2.d.

2.d.1. Kostenconsequentieraming

In de kostenconsequentieraming zijn de meerkosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan als pasireotide

opgenomen wordt op bijlage 1B van het GVS.

2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming

Opname van pasireotide op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kan variëren van €0,8 tot €1,7 miljoen per jaar drie jaar na marktintroering. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met ziekte van Cushing die behandeld zullen worden met pasireotide, de dosering van pasireotide, duur van de behandeling en het marktaandeel van pasireotide.

Als pasireotide ook off-label wordt toegepast bij patiënten met acromegalie en bij patiënten met carcinoïdsyndroom zal de opname van pasireotide gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kan variëren van €3,7 tot €4,6 miljoen per jaar drie jaar na marktintroering.

3. Conclusie

Bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd, heeft pasireotide een therapeutische meerwaarde t.o.v. ketoconazol, metyrapon en cabergoline.

Opname van pasireotide in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport pasireotide (Signifor®) bij de indicatie 'ziekte van Cushing'

Geneesmiddel. Pasireotide 0,3, 0,6 of 0,9 mg/ml in oplossing voor subcutane injectie.

Geregistreerde indicatie. "Voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd."

Dosering. De aanbevolen aanvangsdosis is 0,6 mg via subcutane injectie tweemaal daags.

Twee maanden na de start van de behandeling moet het effect van de behandeling bij patiënten beoordeeld worden. Patiënten bij wie de concentratie van vrij cortisol in de urine aanzienlijk daalt, dienen behandeld te blijven zolang het gunstige effect aanhoudt. Afhankelijk van de respons op de behandeling mag een dosisverhoging tot 0,9 mg tweemaal daags worden overwogen, zolang de dosering van 0,6 mg tweemaal daags goed wordt verdragen door de patiënt. Bij patiënten die na twee maanden niet op de behandeling hebben gereageerd, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen. Bij vermoede bijwerkingen tijdens de behandeling kan een tijdelijke dosisverlaging nodig zijn. Aanbevolen wordt de dosis in stappen van 0,3 mg tweemaal daags te verlagen.

Werkingsmechanisme. Pasireotide is een somatostatineanaloog en oefent zijn farmacologische werking uit via binding aan somatostatinerceptoren. Er zijn bij de mens vijf somatostatine-receptorsubtypes bekend, namelijk hsst1, 2, 3, 4 en 5. Pasireotide bindt zich aan en activeert vier van de vijf hsst's, vooral hsst5, wat leidt tot remming van de ACTH-secretie.

Bijzonderheden. Pasireotide is als weesgeneesmiddel geregistreerd.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In een fase III studie met patiënten met de ziekte van Cushing was na 6 maanden behandelen het percentage responders 15% (95% BI: 7-22%) in de pasireotide 600 µg bid-arm en 26% (95% BI: 17-37%) in de pasireotide 900 µg bid-arm. De gemiddelde absolute verandering van de concentratie van vrij cortisol in de urine t.o.v. de uitgangswaarde was -463 nmol/24 uur in de pasireotide 600 µg bid-arm en -365 nmol/24 uur in de pasireotide 900 µg bid-arm. In totaal stopte 25% van de patiënten binnen 12 maanden met de behandeling vanwege onvoldoende effectiviteit. Gezien de korte follow-up duur van de belangrijkste studie zijn de gunstige effecten van pasireotide op lange termijn nog onbekend.

In de huidige Nederlandse klinische praktijk worden metyrapon, ketoconazol off-label of cabergoline off-label toegepast bij patiënten met de ziekte van Cushing. In een paar kleine, retrospectieve studies zijn de gunstige effecten van deze drie middelen bepaald bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of een operatie niet is geslaagd. Gebaseerd op de resultaten van deze studies zijn er alleen aanwijzingen dat deze middelen werkzaam zijn. Uit de gemaakte indirecte vergelijkingen kunnen vanwege de verschillen in studieopzet, definitie (primaire) uitkomstmaat, behandelduur en onderzochte patiënten geen harde conclusies getrokken worden.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende ongunstige effecten (>20%) die optraden tijdens de behandeling met pasireotide waren diarree, misselijkheid, hyperglykemie, aanwezigheid van

galstenen en buikpijn. Over het algemeen zijn de meeste ongunstige effecten mild tot matig. Het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling was 12% (600 µg bid-arm = 9% en 900 µg bid-arm = 15%). De meest frequente gerapporteerde ernstige bijwerkingen waren de aanwezigheid van galstenen en hyperglykemie gerelateerde gebeurtenissen. In de fase III studie stopte 28 patiënten (17%) met de behandeling vanwege ongunstige effecten. Verder was bij 55 patiënten (34%) een dosisaanpassing of tijdelijke onderbreking van de behandeling nodig. De ongunstige effecten van pasireotide op lange termijn zijn nog onbekend.

Een vergelijking tussen de ongunstige effecten van pasireotide en vergelijkende behandelingen wordt bemoeilijkt door de beperkte gegevens over de bijwerkingprofielen van de vergeleken behandelingen bij patiënten met de ziekte van Cushing.

Ervaring. De ervaring met pasireotide is beperkt. De ervaring met de vergeleken behandelingen is ruim, omdat deze middelen al meer dan 10 jaar op de markt zijn.

Toepasbaarheid. Pasireotide heeft geen specifieke voordelen in de toepasbaarheid. Onderlinge verschillen in de toepasbaarheid zijn onvoldoende om een doorslaggevende voorkeur te geven.

Gebruiksgemak. Pasireotide wordt tweemaal daags subcutaan door de patiënt zelf toegediend. Overige behandelingen worden oraal toegediend, maar hebben als nadeel het grote aantal tabletten per dag.

Eindconclusie. In een fase III klinisch onderzoek resulteerde de behandeling met pasireotide in een verhoging van het percentage patiënten bij wie de concentratie van vrij cortisol in de urine genormaliseerd was (responders). Het responspercentage was echter laag. In tegenstelling tot bij pasireotide, zijn de gegevens m.b.t. de effectiviteit en veiligheid van ketoconazol, cabergoline en metyrapon bij volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd zeer beperkt en afkomstig van kleine, retrospectieve studies. Gebaseerd op de resultaten van deze studies zijn er alleen aanwijzingen dat deze middelen werkzaam en veilig zijn bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd. Uit de gemaakte indirecte vergelijkingen mogen gezien o.a. de verschillen in studieopzet, behandelduur, definitie uitkomstmaten en onderzochte patiënten geen harde conclusies worden getrokken.

Mede vanwege de slechte prognose en huidige beperkte behandelmogelijkheden van deze weesindicatie, heeft pasireotide, ondanks het lage responspercentage, bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ketoconazol, cabergoline en metyrapon.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

De ziekte van Cushing wordt veroorzaakt door (meestal langdurige) blootstelling aan verhoogde spiegels van het bijnierschors hormoon cortisol. De oorzaak van de ziekte is meestal een goedaardig adenoom in de hypofyse, waardoor te veel adrenocorticotroophormoon (ACTH) wordt geproduceerd.¹ ACTH stimuleert de bijniere om continu cortisol aan te maken waardoor het normale cortisol feedback mechanisme verstoord raakt.

Symptomen.

De verschijnselen van de ziekte van Cushing ontstaan meestal geleidelijk in een tijdsbestek van maanden tot jaren. Klachten die kunnen ontstaan zijn: gewichtstoename, vermoeidheid, verlies van spierkracht, verhoogde bloeddruk, depressie, verstandelijke beperkingen, paarse striae, acne, abnormale verdeling van het lichaamsvet, afname van de menstruatiefrequentie tot zelfs het volledig wegblijven van de menstruatie en diabetes.¹ Vaak is er tevens sprake van een dunne huid en ontstaan er gemakkelijk blauwe plekken.

Prevalentie/incidentie.

In Europa wordt de prevalentie van de ziekte van Cushing geschat op 40 patiënten per miljoen inwoners.^{2,3} Uitgaande van deze gegevens wordt het aantal patiënten in Nederland geschat op 668. In 1992 was in Spanje de incidentie van de ziekte van Cushing 3,9 per miljoen inwoners.³ Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de incidentie van de ziekte van Cushing in Nederland. Nederlandse experts schatten dat in Nederland tussen de 40 en 60 nieuwe patiënten per jaar worden gediagnosticeerd met de ziekte van Cushing.

Ernst.

Bij onbehandelde patiënten met de ziekte van Cushing is het risico op sterfte ongeveer twee keer zo hoog als bij de algemene bevolking.⁴ Dit wordt met name veroorzaakt door het verhoogde risico op macrovasculaire ziekten (hersenen- en hartinfarct), diabetes mellitus en infecties.⁴ Verder heeft de langdurige blootstelling aan verhoogde spiegels cortisol een negatief effect op de kwaliteit van leven.⁵

Behandeling.

De eerstelijnsbehandeling bij patiënten met de ziekte van Cushing is het verwijderen van de tumor van de hypofyse door middel van transsfenoidale operatie. Deze operatie leidt tot remissie bij 65-90% van de patiënten met een micro-adenoom en <65% van de patiënten met een macro-adenoom.¹ De ziekte keert binnen 10 jaar terug bij zo'n 10-20% van de patiënten met een micro-adenoom. Bij patiënten met een macro-adenoom is dit percentage hoger (12-45%).¹ Ongeveer drie maanden voorafgaand aan een transsfenoidale operatie kan een medicamenteuze behandeling (metyrapon en ketoconazol) gegeven worden om de kans op complicaties na de operatie te verlagen die veroorzaakt kunnen worden door hypercortisolisme.⁶ Echter, door het ontbreken van studiegegevens, is het onbekend of een dergelijke voorbehandeling ook werkelijk leidt tot minder complicaties.^{1,6}

Bij patiënten met persisterende of terugkerende ziekte is er de keuze tussen de volgende behandelopties: tweede transsfenoidale operatie, radiotherapie/bestraling (bv. met de gamma-knife techniek), bilaterale adrenalectomie of medicamenteuze behandeling. In een internationale richtlijn wordt de voorkeur uitgesproken voor een tweede TSS operatie.¹ De slagingskans bij een tweede operatie is lager dan bij de eerste operatie. Bij TSS heroperatie is verder het risico op hypopituitarisme verhoogd (14% bij selectieve adenomectomie, 33% bij hemihypofysectomie). Indien een heroperatie niet succesvol is, kan bilaterale adrenalectomie of radiotherapie/bestraling (bv. met de gamma-knife techniek) worden overwogen.¹ Bilaterale adrenalectomie is een definitieve oplossing met als nadeel dat na de operatie patiënten levenslang dienen te worden behandeld met bijnierschors hormonen. Een gevaarlijke complicatie die kan optreden na een bilaterale adrenalectomie is Nelson's syndroom (acute vergroting van de hypofysetumor door het wegvallen van de cortisolproductie door de bijniere). Radiotherapie/bestraling leidt tot remissie bij ~50-60% van de patiënten. Echter, het bereiken van remissie kan maanden tot jaren duren. Gedurende deze periode kan een medicamenteuze behandeling (ketoconazol, metyrapon, cabergoline) worden gegeven.¹ Medicamenteuze behandeling kan verder worden ingezet bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd. Het werkingsmechanisme van ketoconazol is remming van de cortisolsynthese in de bijnier en centrale remming van de ACTH-secretie. Metyrapon remt 11-beta-hydroxylase in de bijnierschors, waardoor

geen conversie optreedt van 11-desoxycortisol naar cortisol. Het werkingsmechanisme van cabergoline is remming van de ACTH-secretie door de hypofyse.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Pasireotide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd.

Volgens Nederlandse behandelaren zal pasireotide worden ingezet bij patiënten die vanwege een slechte fysieke conditie geen transsfenoïdale (her)operatie kunnen ondergaan, patiënten die na radiotherapie op behandelingswachten of patiënten die palliatief worden behandeld na een gefaalde (her)operatie. Voor de plaatsbepaling van pasireotide wordt uitgegaan van de behandelingen, die volgens de internationale richtlijn en Nederlandse experts worden gezien als eerstekeusbehandeling. In de huidige Nederlandse klinische praktijk worden metyrapone, ketoconazol off-label en cabergoline off-label toepast bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet geslaagd is.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 3 augustus 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: pasireotide, ketoconazole, cabergoline, metyrapone, Cushing.

Er werden geen relevante studies gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e</i> auteur en jaar van publi- catie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten aan- tal	kenmerken	interventie en controle	fol- low- up- duur	belangrijkste uitkomst- maten	stat. ana- lyse (ITT/ PP)	Kans op bias
Colao, 2012 ⁷	Gerandomiseerd fase 3 klinisch onderzoek (B) B2305	162	Ziekte van Cushing; patiënten bij wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd	- pasireotide (600 µg bid) - pasireotide (900 µg bid)	12 mnd	- % patiënten met normalisatie van vrij cortisol in de urine	ITT en PP ^a	- blinding werd opheven na 6 mnd
Boscaro, 2009 ^{8,9}	Open-label fase 2 klinisch onderzoek (C) B2208	39	Ziekte van Cushing	- pasireotide (600 µg bid)	max. 58 mnd	- % patiënten met normalisatie van vrij cortisol in de urine	ITT	- één- armige studie
Verhelst, 1991 ¹⁰	Retrospectieve cohort studie (C)	24	Ziekte van Cushing; patiënten na een behandeling met radiotherapie	- metyrapone (750 mg/dag)	max. 140 mnd	- % patiënten met normalisatie van vrij cortisol in plasma of serum	PP	- één- armige studie - retro- spectieve studie - 1 centrum
Casti- netti, 2008 ¹¹	Retrospectieve cohort studie (C)	38	Ziekte van Cushing; patiënten bij wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd	- ketoconazol (200-400 mg/dag)	max. 72 mnd	- % patiënten met normalisatie van vrij cortisol in de urine	PP	- één- armige studie - retro- spectieve studie - 1 centrum
God- bout 2010 ¹²	Retrospectieve cohort studie (C)	30	Ziekte van Cushing; patiënten bij wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd	- cabergoline (0,5 -1 mg/ week)	max. 60 mnd	- % patiënten met normalisatie van vrij cortisol in de urine	PP	- één- armige studie - retro- spectieve studie - 2 centra

^a ITT bij de volgende uitkomstmaten: % patiënten met normalisatie van cortisol gehalte; % patiënten met partiële controle van hypercortisolisme; en PP bij de volgende uitkomstmaten: % afname van cortisol gehalte; gemiddelde afname van cortisol gehalte; gemiddelde afname van ACTH gehalte; klinische symptomen; tumor volume; kwaliteit van leven

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Assessment report for Signifor [®] , 2012 ⁹	EMA, Londen
Syndroom van Cushing. II Nieuwe behandelingen, 2006 ⁶	Ned Tijdschr Geneesk
Treatment of Adrenocorticotropin-dependent Cushing's Syndrome: A consensus Statement ¹	J Clin Endocrinol Metab

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van pasireotide is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Het doel van de behandeling bij patiënten met de ziekte van Cushing is het verbeteren van klinische kenmerken, normalisatie van biochemische veranderingen en lange termijn controle van de ziekte.¹

Er is geen richtlijn m.b.t. welke uitkomstmaat gebruikt moet worden om de effectiviteit van een behandeling bij patiënten met de ziekte van Cushing te bepalen. De primaire uitkomstmaat in de belangrijkste klinische studie waarin het behandelings-effect van pasireotide werd bestudeerd, was het percentage responders. In deze studie was de definitie voor een responder een individu bij wie na 6 maanden behandelen de concentratie van vrij cortisol in de urine genormaliseerd was zonder dat een dosisverhoging nodig was.⁷ De definitie voor een non-responder was een individu bij wie de dosis was verhoogd, de behandeling was gestaakt of bij wie de concentratie van vrij cortisol in de urine niet was genormaliseerd na 6 maanden behandelen.

De normaalwaarde van de concentratie van vrij cortisol in de urine ligt in de orde van 55-276 nmol/24 uur. Indien de concentratie boven de normaalwaarde ligt (>276 nmol/24 uur) dan wijst dit op een persisterende tumor en indien het onder de normaalwaarde (<55 nmol/24 uur) ligt dan wijst dit op remissie.¹

Evidentie.

Studie B2305^{7,9}

Opzet: In een multicenter, gerandomiseerde fase III studie (B2305) werd de effectiviteit van pasireotide (600 en 900 µg bid) bepaald bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk was of bij wie een operatie niet was geslaagd. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met pasireotide 600 µg bid of pasireotide 900 µg bid. Na drie maanden werd de dosering verhoogd met stappen van 300 µg bid (max. 1200 µg bid) 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. Indien nodig, kon de dosering worden verlaagd met stappen van 300 µg bid. Na 6 maanden begon de open-label fase van de studie. Voor de start van de studie had de EMA goedgekeurd dat in deze studie geen vergelijkende behandel-arm werd meegenomen. De reden hiervoor was dat er geen goedgekeurde of universele geaccepteerde medicamenteuze behandeling is voor de ziekte van Cushing.⁹ Daarbij kunnen de huidige behandelingen niet langdurig toegepast worden vanwege de hoge incidentie van bijwerkingen bij langdurig gebruik.⁹ Verder werd een behandeling met placebo door de EMA als onethisch beschouwd, o.a. vanwege de verhoogde kans op overlijden bij onbehandelde patiënten met de ziekte van Cushing.⁹

Om toch te kunnen bepalen of het effect van de behandeling met pasireotide klinisch relevant was, werd van tevoren bepaald welke ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) bij het percentage responders behaald moest worden. De EMA beschouwde een ondergrens van het 95% BI van 15% of hoger als klinisch relevant.⁹ Verder vond de EMA dat een verlaging van de concentratie van vrij cortisol van ten minste 50% t.o.v. de uitgangswaarde een aanwijzing gaf dat de behandeling effectief was.⁹ Een individu bij wie de concentratie van vrij cortisol met ten minste 50% werd verlaagd t.o.v. de uitgangswaarde werd geclassificeerd als een partiële responder.

Tabel 3. Gunstige effecten van pasireotide na 6 maanden behandelen^{7,9}

	<i>Pasireotide, 600 µg bid (n = 82)</i>	<i>Pasireotide, 900 µg bid (n = 80) verschil (95% BI)</i>
<i>primaire uitkomstmaat (ITT analyse)</i>		
Percentage responders (95% BI) ^a	14,6% (7,0 tot 22,3)	26,3% (16,6 tot 35,9)
<i>secundaire uitkomstmaten (ITT analyse)</i>		
Percentage responders, dosis verandering toegestaan (95% BI) ^b	15,9% (7,9 tot 23,8)	28,8% (18,8 tot 38,7)
Percentage partiële responders, dosis verandering toegestaan ^c	18,3%	12,5%
Percentage non-responders, dosis verandering toegestaan ^d	65,9%	58,8%
<i>secundaire uitkomstmaten (PP analyse)</i>		
	<i>(n=58)</i>	<i>(n=56)</i>
Mediane procentuele verandering van de concentratie van vrij cortisol in de urine t.o.v. uitgangswaarde	-47,9%	-47,9%
Gemiddelde verandering van de concentratie van vrij cortisol in het serum t.o.v. uitgangswaarde; nmol/24 uur (SD)	-70,2 (189,61)	-99,6 (267,69)
Gemiddelde verandering van ACTH t.o.v. uitgangswaarde; pmol/l (SD)	-2,6 (6,52)	-3,0 (5,27)
Gemiddelde verandering van SBP t.o.v. uitgangswaarde; mmHg (SD)	-6,8 (19,35)	-11,4 (15,92)
Gemiddelde verandering van DBP t.o.v. uitgangswaarde; mmHg (SD)	-4,2 (13,54)	-5,0 (11,56)
Gemiddelde verandering van BMI t.o.v. uitgangswaarde; kg/m ² (SD)	-1,2 (1,64)	-2,1 (1,72)
Gemiddelde verandering van totale cholesterol t.o.v. uitgangswaarde; mmol/l (SD)	-0,4 (1,24)	-0,4 (0,98)
Gemiddelde verandering van HRQL t.o.v. uitgangswaarde; punten (SD)	6,2 (16,02)	12,9 (14,80)
Gemiddelde procentuele verandering van tumor volume t.o.v. uitgangswaarde	-9,1% ^e	-43,8% ^f

ACTH = adrenocorticotroophormoon; BMI = body mass index; DBP = diastolische bloeddruk; HRQL = health related quality of life; SBP = systolische bloeddruk

^a Responder = een individu met normalisatie van de concentratie van vrij cortisol in de urine na 6 maanden behandelen zonder dosisverhoging.
^b Responder, dosis verandering toegestaan = een individu met normalisatie van de concentratie van vrij cortisol in de urine na 6 maanden behandelen met of zonder dosisverhoging.
^c Partiële responder, dosis verandering toegestaan = een individu bij wie de concentratie van vrij cortisol in de urine na 6 maanden behandelen boven de normaalwaarde ligt, maar de waarde ten minste 50% is verlaagd ten opzichte van de uitgangswaarde.
^d Non-responder, dosis verandering toegestaan = een individu bij wie de concentratie van vrij cortisol in de urine na 6 maanden behandelen boven de normaalwaarde ligt en de waarde met minder dan 50% is verlaagd ten opzichte van de uitgangswaarde of die behandeling staakte gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling.
^e Data van 14 patiënten.
^f Data van 18 patiënten.

Resultaten: Van de 162 geïncludeerde patiënten met de ziekte van Cushing was 78% vrouw, was 78% Kaukasisch, had 79% voorafgaand aan de studie operatief behandeld, was 48% medicamenteus behandeld en had 4% bestraling gehad. De gemiddelde leeftijd was 40 jaar. De uitgangswaarde lijken goed verdeeld over de twee studie-armen, behalve de concentratie van vrij cortisol in de urine. In de pasireotide 600 µg bid-arm was voor de start van de studie de gemiddelde concentratie 1156 nmol/24 uur en in de pasireotide 900 µg bid-arm 782 nmol/24 uur. Na 6 maanden behandelen, was het aantal responders in de pasireotide 600 µg bid-arm 12 (14,6%) en in de pasireotide 900 µg bid-arm 21 (26,3%) (tabel 4). In de pasireotide 600 µg bid-arm lag de ondergrens van het 95% BI onder de 15% en in de pasireotide 900 µg bid-arm boven de 15%. 92% van de patiënten die na 1 én 2 maanden behandelen werden geclassificeerd als non-responder waren ook een non-responder na 6 maanden behandelen. Na 12 maanden behandelen, was het percentage responders in de pasireotide 600 µg bid-arm 13% (95% BI: 6-21%) en in de pasireotide 900 µg bid-arm 25% (95% BI: 16-35%). 90% van de patiënten die na 6 maanden behandelen werden geclassificeerd als non-responder waren ook na 12 maanden behandelen nog non-responder. In de secundaire analyse was na 6 maanden behandelen het percentage responders en partiële responders in de pasireotide 600 µg bid-arm 34,1% en in de pasireotide 900 µg bid-arm 41,2% (tabel 3). Verder was na 6 maanden behandelen de gemiddelde absolute verandering van de concentratie vrij cortisol in de urine t.o.v. de uitgangswaarde -463 nmol/24 uur in de pasireotide 600 µg bid-arm en -365 nmol/24 uur in de pasireotide 900 µg bid-arm. In beide armen was er een gunstige trend m.b.t. klinische symptomen, kwaliteit van leven en tumorvolume (tabel 3). Na combinatie van de resultaten van de 600 µg bid-arm en 900 µg bid-arm was er na 12 maanden behandelen een verbetering t.o.v. de uitgangswaarde bij de volgende secundaire uitkomstmaten: systolische bloeddruk (-6,1 mmHg; P=0,03), diastolische bloeddruk (-

3,7 mmHg; P=0,03), LDL cholesterol -15 mg/dl; P<0,001), gewicht (-6,7 kg; P<0,001) en kwaliteit van leven (11,1 punten; P<0,001).⁷

In totaal stopte 25% van de patiënten binnen 12 maanden met de behandeling vanwege onvoldoende effectiviteit.⁹ Het percentage patiënten dat de behandeling binnen 12 maanden staakte vanwege onvoldoende effectiviteit was vergelijkbaar tussen de twee studie-armen (600 µg bid-arm = 23% en 900 µg bid-arm = 28%).

Ondersteunende studie (B2208)⁸

Resultaten: In een fase II studie werd de effectiviteit van pasireotide (600 µg bid) bepaald bij 29 patiënten met de ziekte van Cushing (incl. patiënten voor wie een operatie mogelijk was). Van de studiepopulatie was 72% vrouw en 93% Kaukasisch. De gemiddelde leeftijd was 40 jaar en de gemiddelde concentratie van vrij cortisol was 1231 nmol/24 uur.

In de primaire analyse was na 15 dagen behandelen het aantal responders 5 (17%; 95% BI: 6-36%). In de secundaire per protocol (PP) analyse was na 6 maanden behandelen het aantal responders 4 (22%; 95% BI: 6,4-47,6%).⁸ Het aantal non-responders was 8 (44,4%). Dit waren patiënten bij wie de behandeling was gestaakt (n=6) of de concentratie van vrij cortisol in de urine niet was genormaliseerd (n=2).

Gedurende de extensie-fase werden in totaal 3 patiënten 4 jaar of langer behandeld. De resultaten gedurende deze fase was over het algemeen in lijn met de resultaten na 6 maanden behandelen.⁸ Sommige patiënten kunnen dus langdurig met pasireotide behandeld worden.⁸

Vergelijkende behandelingen^{11,12}

In drie retrospectieve studies is de effectiviteit van metyrapon en off-label ketoconazol en off-label cabergoline bestudeerd bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd.

In de studie van Verhelst et al. werd in 1 centrum bij 24 patiënten met de ziekte van Cushing de effectiviteit van metyrapon (750 mg/dag; max. 6000 mg/dag) na radiotherapie bestudeerd. De concentratie van cortisol in plasma of serum voor de start van de behandeling met metyrapon is onbekend. De mediane follow-up duur was 27 maanden.

De definitie van een responder was een individu bij wie de concentratie van cortisol in plasma of serum genormaliseerd (< 400 nmol/l) was aan het einde van de follow-up.

In de PP analyse was aan het einde van de follow-up de concentratie cortisol genormaliseerd bij 20 van de 24 patiënten (83%). Na 6 maanden behandelen was de gemiddelde cortisol concentratie 339 nmol/l. Het percentage patiënten bij wie de concentratie genormaliseerd was na 6 maanden behandelen is onbekend.

In de studie van Castinetti et al.¹¹ werd in 1 centrum bij 38 patiënten met de ziekte van Cushing de effectiviteit van ketoconazol (200-400 mg/dag; max. 1200 mg/dag) bestudeerd. Van de studiepopulatie was 85% vrouw en de gemiddelde leeftijd was ~42 jaar. De gemiddelde concentratie van vrij cortisol lag tussen de 1560 en 2409 nmol/24 uur. De mediane follow-up duur was 22,6 maanden.

De definitie van een responder was een individu bij wie de concentratie van vrij cortisol in de urine genormaliseerd was aan het einde van de follow-up.

In de PP analyse was de concentratie van vrij cortisol in de urine genormaliseerd bij 17 van de 35 patiënten (49%). Het percentage patiënten bij wie de concentratie genormaliseerd was na 6 maanden behandelen is onbekend. Na 3 maanden behandelen was het aantal patiënten met normalisatie van de concentratie van vrij cortisol in de urine 9 (26%).

In de studie van Godbout et al.¹² werd in 2 centra bij 30 patiënten met de ziekte van Cushing de effectiviteit van cabergoline (0,5-1,0 mg/week; max. 6 mg/dag) bestudeerd. Van de studiepopulatie was 83% vrouw en de gemiddelde concentratie van vrij cortisol was 488 nmol/24 uur.

De definitie van een responder was een individu bij wie de concentratie van vrij cortisol in de urine binnen 1,25 X de normaalwaarde (max. 345 nmol/24 uur) lag aan het einde van de follow-up. Na 3 tot 6 maanden behandelen was bij 11 van de 30 patiënten (37%) de concentratie van vrij cortisol in de urine minder dan 345 nmol/24 uur.

Discussie.

Een vergelijking tussen de effectiviteit van pasireotide en vergelijkende behandelingen wordt bemoeilijkt door verschillen in de definitie van de uitkomstmaat, studieopzet en onderzochte

patiënten. In de studie van Verhelst et al.¹⁰ is bv. het effect van metyrapon niet te onderscheiden van het effect van radiotherapie. Daarbij is het onduidelijk of de geobserveerde effectiviteit van ketoconazol, metyrapon en cabergoline in 1 of 2 behandelcentra geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere behandelcentra. Op basis van de kleine, retrospectieve studies kan er alleen worden geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat deze middelen werkzaam zijn bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet geslaagd is. Uit de gemaakte indirecte vergelijkingen kunnen gezien de verschillen in studieopzet, definitie uitkomstmaat, behandelduur en onderzochte patiënten geen harde conclusies getrokken worden.

Om te kunnen bepalen of het geobserveerde effect van pasireotide klinisch relevant was, werd van te voren bepaald welke ondergrens van het 95% BI behaald moest worden m.b.t. het percentage responders. De EMA beschouwde een ondergrens van 15% of hoger als klinisch relevant.⁹ Aan deze voorwaarde werd niet voldaan in de pasireotide 600 µg bid-arm. Toch heeft de EMA besloten om een aanvangsdosis van 600 µg bid aan te bevelen. Dit is mede doordat in de B2305 studie de uitgangswaarde van de concentratie van vrij cortisol in de urine in de pasireotide 600 µg bid-arm hoger was dan in de pasireotide 900 µg bid-arm en er aanwijzingen zijn dat dit de resultaten heeft beïnvloed.⁹ Zo lijkt bv. het percentage responders hoger te zijn bij patiënten bij wie de uitgangswaarde van de concentratie vrij cortisol minder dan vijfmaal de normaalwaarde was (25 van de 92 patiënten (27%)) dan bij patiënten bij wie de uitgangswaarde van de concentratie vrij cortisol tenminste vijfmaal hoger was dan de normaalwaarde (5 van de 61 patiënten (8%)).⁹ Daarbij waren de gemiddelde absolute veranderingen van de concentratie van vrij cortisol in de urine t.o.v. de uitgangswaarde in de pasireotide 600 µg bid-arm (-463 nmol/24 uur) overeenkomstig met die in de pasireotide 900 µg bid-arm (-365 nmol/24 uur). Verder was het percentage partiële responders in de pasireotide 600 µg bid-arm hoger dan die in de pasireotide 900 µg bid-arm.⁹

De resultaten van de fase II studie en de PP analyse van de fase III studie met pasireotide ondersteunen de resultaten van de ITT analyse van de fase III studie. Echter, vanwege het hoge percentage patiënten die besloten niet meer deel te nemen aan de studie ('drop-outs') zijn de resultaten van de PP analyse minder betrouwbaar dan die van de ITT analyse.⁹ In de PP analyse zijn namelijk alleen patiënten meegenomen die op dat moment behandeld werden en die, naar alle waarschijnlijkheid, voldoende baat ondervonden van de behandeling met pasireotide. Hierdoor zijn de resultaten van de PP analyse hoogstwaarschijnlijk gebiased in het voordeel van pasireotide.⁹ Alleen voor de uitkomstmaat gemiddelde verandering van ACTH is een ITT analyse uitgevoerd door de "last observation carried forward" (LOCF) methode te gebruiken. Deze resultaten kwamen overeen met de resultaten van de PP analyse.⁹

De fase III studie was verder niet opgezet om een statistisch significant verschil te kunnen detecteren tussen de twee doseringen of bij de volgende uitkomstmaten: klinische symptomen, kwaliteit van leven en tumor volume.⁹ Dit is acceptabel, vanwege de lage incidentie van de ziekte van Cushing waardoor het moeilijk is om voldoende patiënten te rekruteren voor een klinisch onderzoek.

Aangezien de behandeling met pasireotide resulteerde in een relatief lage responsratio, heeft de EMA besloten dat de eerstekeusbehandeling bij de ziekte van Cushing het operatief verwijderen van de tumor is en dat pasireotide pas ingezet mag worden na een operatie.⁹ Dit is conform de internationale behandelrichtlijn waarin eerst een operatie of radiotherapie wordt aanbevolen en daarna pas (langdurige) medicamenteuze behandeling.

De gunstige effecten van een langdurige behandeling met pasireotide zijn nog onbekend. Data van de fase II studie gaven aanwijzingen dat sommige patiënten langdurig met pasireotide behandeld kunnen worden.

Conclusie.

In een fase III studie met patiënten met de ziekte van Cushing was na 6 maanden behandelen het percentage responders 15% (95% BI: 7-22%) in de pasireotide 600 µg bid-arm en 26% (95% BI: 17-37%) in de pasireotide 900 µg bid-arm. De gemiddelde absolute verandering van de concentratie van vrij cortisol in de urine t.o.v. de uitgangswaarde was -463 nmol/24 uur in de pasireotide 600 µg bid-arm en -365 nmol/24 uur in de pasireotide 900 µg bid-arm. In totaal stopte 25% van de patiënten binnen 12 maanden met de behandeling vanwege onvoldoende effectiviteit. Gezien de korte follow-up duur van de belangrijkste studie zijn de gunstige effecten van pasireotide op lange termijn nog onbekend.

In de huidige Nederlandse klinische praktijk worden metyrapon, ketoconazol off-label of cabergoline off-label toegepast bij patiënten met de ziekte van Cushing. In een paar kleine, retrospectieve studies zijn de gunstige effecten van deze drie middelen bepaald bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij een operatie niet is geslaagd. Gebaseerd op de resultaten van deze studies zijn er alleen aanwijzingen dat deze middelen werkzaam zijn. Uit de gemaakte indirecte vergelijkingen kunnen vanwege de verschillen in studieopzet, definitie (primaire) uitkomstmaat, behandelduur en onderzochte patiënten geen harde conclusies getrokken worden.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

De aanwezigheid van galstenen, gastrointestinale problemen, bradycardie, verlenging van QT-interval, remming van de hypofysehormonen en verandering van afgifte van insuline en incretinehormonen zijn bekende bijwerkingen bij de behandeling met een somatostatineanaloog. Deze bijwerkingen werden ook gedetecteerd tijdens de behandeling met pasireotide, behalve dat pasireotide geen effect had op de hypofysehormonen (T4 en TSH). Echter, langdurig gebruik van pasireotide zou een effect kunnen hebben op hypofysehormonen anders dan ACTH.⁹ Verder zou tijdens de behandeling met pasireotide, door een snelle onderdrukking van het ACTH, de concentraties circulerend cortisol kunnen afnemen en mogelijk leiden tot voorbijgaand hypocortisolisme/hypoadrenalisme.¹³

De gemiddelde nachtere plasmagluucose (FGP) en HbA1c waarden stegen gedurende de behandeling met pasireotide. Zelfs na het stoppen van de behandeling keerden de waarden niet terug naar de uitgangswaarde.

Tabel 4. Vaak voorkomende ongunstige effecten van pasireotide⁹

	<i>Pasireotide, 600 µg bid (n=82)</i>	<i>Pasireotide, 900 µg bid (n=80)</i>	<i>Pasireotide, totaal (n=162)</i>
diarree	56%	54%	55%
misselijkheid	40%	54%	47%
hyperglykemie ^a	38%	40%	39%
galstenen	31%	29%	30%
buikpijn	17%	24%	20%
diabetes mellitus ^a	16%	20%	18%
vermoeidheid	9%	15%	12%
geglycosyleerd hemoglobine verhoogd	12%	9%	11%
type 2 diabetes mellitus ^a	12%	6%	9%
gamma-glutamyltransferase verhoogd	10%	9%	9%
alanine aminotransferase verhoogd	11%	6%	9%
verminderde eetlust	7%	9%	8%
hoofdpijn	6%	9%	7%
lipase verhoogd	9%	6%	7%
braken	2%	10%	6%
pijn in de bovenbuik	7%	4%	6%
bijnierinsufficiëntie	5%	6%	6%
bloedglucose verhoogd	7%	4%	6%
alopecia	5%	6%	6%

^a Het kan voorkomen dat bij dezelfde gebeurtenissen verschillende termen werden gebruikt. Het kan dus bv. voorkomen dat bij een persoon die drie hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen had, 1 keer de term hyperglykemie; 1 keer diabetes mellitus en 1 keer type 2 diabetes mellitus werd genoteerd.

In de B2305 studie was het percentage patiënten met één of meer bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling 96% (600 µg bid-arm = 96% en 900 µg bid-arm = 95%).⁹ De meest voorkomende ongunstige effecten die optraden tijdens de behandeling met pasireotide waren diarree, misselijkheid, hyperglykemie, aanwezigheid van galstenen en buikpijn (tabel 5). Misselijkheid kwam vaker voor in de 600 µg bid-arm dan in de 900 µg bid-arm. Verder werd bij 14% van de patiënten reacties op de injectieplaats gemeld. De meeste ongunstige effecten werden geclassificeerd als mild tot matig.¹³

In totaal rapporteerde 12% van de patiënten (600 µg bid-arm = 9% en 900 µg bid-arm = 15%) één of meer ernstige bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling. De meest frequente gerapporteerde ernstige bijwerkingen waren de aanwezigheid van galstenen en hyperglykemie/diabetes mellitus. Patiënten met een slechte glykemische controle hebben

waarschijnlijk een hoger risico op het ontstaan van ernstige hyperglykemie, aangezien 21 van de 38 patiënten met een graad 3 hyperglykemie-gerelateerde bijwerking een voorgeschiedenis van diabetes of een prediabetische aandoening hadden.⁹ Verder werd in zeldzame gevallen ernstige alanine aminotransferase verhoging (driemaal de normaalwaarde) of ernstige bilirubine verhoging (tweemaal de normaalwaarde) waargenomen. Alle gevallen van ernstige alanine aminotransferase verhoging of ernstige bilirubine verhoging werden binnen de eerste 10 dagen na de start van de behandeling vastgesteld. Na beëindiging van de behandeling herstelden patiënten zonder klinische complicaties en keerden de leverfunctietestresultaten terug naar de uitgangswaarde.⁹ In totaal stopten 28 patiënten (17%) met de behandeling vanwege ongunstige effecten. De meest gemelde bijwerkingen als reden voor het staken van de behandeling waren verhoging van gamma-glutamyltransferase (n=5), hyperglykemie (n=5) en diabetes mellitus (n=4). Verder was bij 55 patiënten (34%) een dosisaanpassing of tijdelijke onderbreking van de behandeling nodig.

Vergelijkende behandelingen

In de internationale richtlijn wordt een startdosering van 400 mg/dag en maximale dosering van 1200 mg/dag beschreven voor ketoconazol.¹ Dit is hoger dan in de 1B-tekst beschreven dosering (200 mg/dag).¹⁴ Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1\%$) die in de 1B-tekst van ketoconazol vermeld staan, zijn: misselijkheid, braken, buikpijn en pruritus. Reacties die soms ($\geq 0,1\%$) zijn voorgekomen tijdens de behandeling zijn: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, fotofobie, diarree, dyspepsie, reversibele verhoging van de leverenzymen, huiduitslag, urticaria, alopecia en reversibele gynaecomastie. Reacties die zelden ($\geq 0,01\%$) gerapporteerd werden, zijn: trombocytopenie, leukopenie, hemolytische anemie, parasthesie, impotentie en perifeer oedeem. Zeer zelden ($< 0,01\%$; incl. incidentele meldingen) kan tijdens de behandeling voorkomen: allergische reactie (o.a. anafylactische shock), anafylactoïde, angioneurotisch oedeem, adrenocorticale insufficiëntie, reversibele verhoging van intracraniale druk, ernstige hepatische toxiciteit (o.a. geelzucht), erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, menstruatiestoornissen, vermindering van libido, gynaecomastie, erectiele disfunctie en azoöspermie.

In de retrospectieve studie van Castinetti et al.¹¹ werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten met de ziekte van Cushing: milde verhoging van gamma-glutamyltransferase (n=3), misselijkheid/diarree (n=2) en achtmaal de normaalwaarde van (alanine) aminotransferase (n=1). In totaal stopten 5 van de 38 patiënten (13%) de behandeling gedurende de eerste week van de behandeling vanwege bijwerkingen.

In de internationale richtlijn wordt een startdosering van 1000 mg/dag en maximale dosering van 6000 mg/dag aangeraden voor metyrapon. In de 1B-tekst wordt een dosering tussen de 250 mg/dag en 6000 mg/dag aangeraden bij de behandeling van hypercortisolisme die veroorzaakt wordt door een adrenerge tumor of ectopische, ACTH producerende tumoren.¹⁵ Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1\%$) die in de 1B-tekst van metyrapon vermeld staan, zijn: duizeligheid, sufheid, hoofdpijn, hypotensie, misselijkheid en braken. Reacties die zelden ($\geq 0,01\%$) kunnen voorkomen tijdens de behandeling zijn: hypoadrenalisme, hirsutisme, buikpijn en allergische huidreacties. Verder zijn de volgende gebeurtenissen gemeld tijdens de behandeling: beenmergfalen, hypertensie en alopecia.¹⁵

In de retrospectieve studie van Verhelst et al. zijn de bijwerkingen niet apart gerapporteerd voor de 24 patiënten die werden behandeld met radiotherapie en metyrapon.¹⁰ De volgende bijwerkingen werden gemeld bij 79 patiënten met het syndroom van Cushing (incl. patiënten met de ziekte van Cushing die voorafgaand aan een operatie werden behandeld): misselijkheid, hirsutisme, duizeligheid, voorbijgaande hypoadrenalisme, milde hypokaliëmie, huiduitslag en verhoging van de concentratie testosteron bij vrouwen. Het is onbekend hoeveel patiënten met de behandeling stopten vanwege ongunstige effecten.

In de internationale richtlijn wordt geen dosering aanbevolen voor cabergoline. In de retrospectieve studie van Godbout et al.¹² werd gestart met een dosering van 0,5-1,0 mg/week en de maximale dosering was 6 mg/week. Dit is in overeenstemming met de in de 1B-tekst beschreven maximale dosering.¹⁶ Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1\%$) die in de 1B-tekst van cabergoline vermeld staan, zijn: hartklepaandoeningen, depressie, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, vermoeidheid, slaperigheid, lage bloeddruk, palpitaties en pijn op de borst. Reacties die soms ($\geq 0,1\%$) kunnen voorkomen tijdens de behandeling zijn: hemianopsie en neusbloedingen. Reacties die zelden ($\geq 0,01\%$) gerapporteerd zijn tijdens gebruik van cabergoline zijn: flauwvallen en kramp in vingers en kuit. Bij een langdurige behandeling neemt de frequentie van bijwerkingen toe van 14% tot ongeveer 70% van de patiënten.¹⁶ In post-marketing studies is

cabergoline verder in verband gebracht met slaperigheid, periode van plotselinge slaapaanvallen, fibrose, hallucinaties, pathologisch gokken, verhoogde libido en hyperseksualiteit. In de studie van Godbout et al.¹² werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd door de patiënten met de ziekte van Cushing. Duizeligheid/misselijkheid werd gerapporteerd door 3 patiënten. Het is verder onbekend hoeveel patiënten met de behandeling stopten vanwege ongunstige effecten.

Discussie.

Een vergelijking tussen de ongunstige effecten van pasireotide en vergeleken behandelingen wordt bemoeilijkt door de beperkte gegevens over de bijwerkingprofielen van de behandelingen bij patiënten met de ziekte van Cushing. Men dient rekening te houden met de volgende ernstige bijwerkingen bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Cushing: ketoconazol: leverfunctiestoornissen, metyrapon: vochtretentie en hypertensie en cabergoline: hartklepaandoeningen.⁶

De ongunstige effecten van pasireotide komen grotendeels overeen met het bijwerkingprofiel van overige somatostatineanaloga.⁹ Aangezien de mediane behandelduur in de B2305 studie 10,4 maanden (range 0,03-37,8 maanden) was, zijn de ongunstige effecten van pasireotide op lange termijn nog onbekend.

Conclusie.

De meest voorkomende ongunstige effecten (>20%) die optraden tijdens de behandeling met pasireotide waren diarree, misselijkheid, hyperglykemie, aanwezigheid van galstenen en buikpijn. Over het algemeen zijn de meeste ongunstige effecten mild tot matig. Het percentage patiënten met ernstige bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling was 12% (600 µg bid-arm = 9% en 900 µg bid-arm = 15%). De meest frequente gerapporteerde ernstige bijwerkingen waren de aanwezigheid van galstenen en hyperglykemie gerelateerde gebeurtenissen. In totaal stopte 28 patiënten (17%) met de behandeling vanwege ongunstige effecten. Verder was bij 55 patiënten (34%) een dosisaanpassing of tijdelijke onderbreking van de behandeling nodig. De ongunstige effecten van pasireotide op lange termijn zijn nog onbekend.

Een vergelijking tussen de ongunstige effecten van pasireotide en vergelijkende behandelingen wordt bemoeilijkt door de beperkte gegevens over de bijwerkingprofielen van de vergeleken behandelingen bij patiënten met de ziekte van Cushing.

3c1 Ervaring

Tabel 5. Ervaring met pasireotide en vergeleken behandelingen*

	<i>pasireotide</i>	<i>ketoconazol</i>	<i>metyrapon</i>	<i>cabergoline</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x (2012)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren				
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x (1981)	x (1961)	x (1992)

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Discussie.

Ketoconazol en cabergoline worden off-label toegepast bij patiënten met de ziekte van Cushing. De dosering van ketoconazol bij patiënten met de ziekte van Cushing kan hoger zijn dan de (maximale) geregistreerde dosering.

Conclusie.

De ervaring met pasireotide is beperkt. De ervaring met de vergeleken behandelingen is ruim, omdat deze middelen al meer dan 10 jaar op de markt zijn.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Pasireotide en cabergoline zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child Pugh C) en ketoconazol bij patiënten met acute of chronische leverziekte. Ketoconazol is verder gecontra-indiceerd bij patiënten met lang-QT-intervalsyndroom. Vanwege de grote kans op geneesmiddelinteracties met ketoconazol, is het gelijktijdig gebruik van ketoconazol en verschillende geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie 1B-tekst¹⁴). Metyrapon is

gecontra-indiceerd bij patiënten met primaire bijnierinsufficiëntie. Cabergoline is verder gecontra-indiceerd bij patiënten met (pre-)eclampsie, postpartum/ongecontroleerde hypertensie, voorgeschiedenis van pulmonaire bijwerkingen (zoals pleuritis en fibrose in samenhang met het gebruik van dopamine-antagonisten), cardiale valvulopathie en voorgeschiedenis van psychosen of kans op postpartum psychose.

Specifieke groepen: De veiligheid en werkzaamheid van pasireotide en cabergoline zijn niet vastgesteld bij individuen in de leeftijd van 0 tot 16/18 jaar. Ketoconazol wordt niet aanbevolen aan kleine kinderen vanwege de zeer beperkte data bij kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 15 kg.

De aanbevolen aanvangsdosis van pasireotide is verlaagd naar 0,3 mg bid en de maximale dosis naar 0,6 mg bid bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen (Child Pugh B).

Aangezien de farmacokinetiek van cabergoline niet is onderzocht bij patiënten in het eindstadium nierfalen of die hemodialyse ondergaan, dienen deze patiënten voorzichtig te worden behandeld.

Interacties: Pasireotide kan de relatieve biologische beschikbaarheid van ciclosporine verminderen. Bij gelijktijdige toediening kan het nodig zijn om de dosis ciclosporine aan te passen om zo therapeutische spiegels te handhaven. Pasireotide is verder in vitro een Pgp-substraat. Mogelijk kunnen sterke Pgp-remmers de concentratie van pasireotide verhogen. De klinische effecten van dit potentiële effect zijn onbekend.

Ketoconazol remt CYP3A4 en Pgp. Bij gelijktijdig gebruik van ketoconazol en substraten van CYP3A4 of Pgp kan de plasmaconcentratie van het substraat worden verhoogd. Ketoconazol is verder een CYP3A4 substraat. Sterke CYP3A4 remmers kunnen de plasmaconcentraties van ketoconazol veranderen. De absorptie van ketoconazol wordt verslechterd, indien het gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die de zuurgraad van de maag beïnvloeden.

Bij gelijktijdig gebruik van pasireotide of ketoconazol en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, is voorzichtigheid geboden vanwege het mogelijke additieve effect.

Vanwege het bijwerkingsprofiel van pasireotide, wordt klinische monitoring van de hartslagfrequentie, met name aan het begin van de behandeling, aanbevolen bij patiënten die pasireotide gelijktijdig toegediend krijgen met antibradycadriemiddelen, anticholinergica, bepaalde calciumantagonisten of bepaalde antiaritmica. Verder kan het bij gelijktijdige toediening van pasireotide en insuline en/of antidiabetica nodig zijn om de dosis van insuline en antidiabetica te verhogen of verlagen.

Waarschuwingen en voorzorgen: Pasireotide moet voorzichtig worden gebruikt en de baten en risico's moeten worden afgewogen bij patiënten met een significant risico op het ontstaan van QT-verlenging, zoals die met een lang QT-syndroom. Verder dient voor de start en/of gedurende de behandeling met pasireotide de leverfunctie, hartslagfrequentie, QT-interval, kalium- en magnesiumspiegel, glykemische status, hypofysefunctie, aanwezigheid van galstenen en aanwezigheid van klachten en verschijnselen die gepaard gaan met hypocortisolisme (bv. zwakte, anorexie, hyperkaliëmie) te worden gecontroleerd. Als hyperglykemie optreedt gedurende de behandeling met pasireotide, wordt het opstarten of aanpassen van antidiabetische behandeling aanbevolen.

De behandeling met pasireotide moet worden stopgezet indien de patiënt geelzucht of andere verschijnselen ontwikkelt die suggestief zijn voor klinisch significante leverdisfunctie (bv. ALT- of AST-verhogingen vijfmaal groter dan de normaalwaarde) en indien ongereguleerde hyperglykemie aanhoudt ondanks adequate medicamenteuze behandeling. In het geval van vastgesteld hypocortisolisme kan tijdelijke exogene steroïden- (glucocorticoid)substitutie therapie en/of dosisverlaging of onderbreking van de behandeling met pasireotide nodig zijn.

Voor de start van de behandeling met ketoconazol dient de leverfunctie te worden gecontroleerd om acute of chronische leverziekten uit te sluiten. Tijdens de behandeling met ketoconazol dient men op regelmatige basis de leverfunctie te controleren en de bijnierschorsfunctie te controleren indien klinisch aangewezen. De behandeling met ketoconazol moet worden stopgezet indien de patiënt geelzucht of andere verschijnselen ontwikkelt die suggestief zijn voor klinisch significante leverdisfunctie (bv. ALT- of AST-verhogingen vijfmaal groter dan de normaalwaarde).

Voor de start van de behandeling met cabergoline moeten patiënten een cardiovasculair onderzoek ondergaan, inclusief echocardiogram, om de mogelijke aanwezigheid van asymptomatische klepziekte vast te stellen. Na de start van de behandeling met cabergoline dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en dient echocardiografische controle plaats te vinden om

mogelijke verschijnselen van progressieve fibrose (o.a. tekenen en symptomen van pleuropulmonale ziekte, nierinsufficiëntie of hartfalen) te kunnen detecteren. Men dient te overwegen om de behandeling met cabergoline te staken of de dosis te verlagen indien patiënten somnolentie en/of periode van plotselinge slaapaanvallen ervaren.

Overig: Pasireotide, ketoconazol, metyrapon en cabergoline mogen niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij hier een duidelijke medische noodzaak toe bestaat. Borstvoeding moet worden gestaakt/wordt ontraden tijdens behandeling met pasireotide, ketoconazol, metyrapon en cabergoline.

Discussie.

De gegevens over de toepasbaarheid van metyrapon zijn zeer beperkt.

Conclusie.

Pasireotide heeft geen specifieke voordelen in de toepasbaarheid. Onderlinge verschillen in de toepasbaarheid zijn onvoldoende om een doorslaggevende voorkeur te geven.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 6. Gebruiksgemak van pasireotide en vergeleken behandelingen

	<i>pasireotide</i>	<i>ketoconazol</i>	<i>metyrapon</i>	<i>cabergoline</i>
toedieningswijze	subcutaan	oraal	oraal	oraal
aanbevolen aanvangsdosis	1 injectie (0,6 mg/ml); tweemaal daags	1 tablet (200 mg); tweemaal daags	1 tablet (250 mg); viermaal daags	1 tablet (500 mg); een of twee keer per week
maximale dosis	1 injectie (0,9 mg/ml); tweemaal daags	2 tabletten (200 mg); driemaal daags	6 tabletten (250 mg); viermaal daags	6 tabletten (500 mg) per dag; twee keer per week

Conclusie

Pasireotide wordt tweemaal daags subcutaan door de patiënt zelf toegediend. Overige behandelingen worden oraal toegediend, maar hebben als nadeel het grote aantal tabletten per dag.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

In een fase III klinisch onderzoek resulteerde de behandeling met pasireotide in een verhoging van het percentage patiënten met normalisatie van de concentratie van vrij cortisol in de urine (responders). Het responspercentage was echter laag. In tegenstelling tot bij pasireotide, zijn de gegevens m.b.t. de effectiviteit en veiligheid van ketoconazol, cabergoline en metyrapon bij volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd zeer beperkt en afkomstig van kleine, retrospectieve studies. Gebaseerd op de resultaten van deze studies zijn er alleen aanwijzingen dat deze middelen werkzaam en veilig zijn bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd. Uit de gemaakte indirecte vergelijkingen mogen gezien o.a. de verschillen in studieopzet, behandelduur, definitie uitkomstmaten en onderzochte patiënten geen harde conclusies worden getrokken.

Mede vanwege de slechte prognose en huidige beperkte behandelmogelijkheden van deze weesindicatie, heeft pasireotide, ondanks het lage responspercentage, bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ketoconazol, cabergoline en metyrapon.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Bij volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd heeft pasireotide een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de op dit moment in Nederland vaakst toegepaste medicamenteuze behandelopties, namelijk ketoconazol, cabergoline en metyrapon.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In een fase III klinisch onderzoek resulteerde de behandeling met pasireotide in een verhoging van het percentage patiënten bij wie de concentratie van vrij cortisol in de urine genormaliseerd was (responders). Het responspercentage was echter laag. In de B2305 studie werd in de 600 µg bid-arm het cut-off punt voor klinisch relevantie niet gehaald. De CFH verwacht verder dat het merendeel van de patiënten niet langdurig behandeld kan worden met pasireotide, vanwege het hoge percentage patiënten dat in de B2305 studie vroegtijdig met de behandeling stopte vanwege onvoldoende effectiviteit of bijwerkingen.

In tegenstelling tot bij pasireotide, zijn de gegevens m.b.t. de effectiviteit en veiligheid van ketoconazol, cabergoline en metyrapon bij volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd zeer beperkt en afkomstig van kleine, retrospectieve studies. Gebaseerd op de resultaten van deze studies zijn er alleen aanwijzingen dat deze middelen werkzaam en veilig zijn bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd. Uit de gemaakte indirecte vergelijkingen mogen gezien o.a. de verschillen in studieopzet, behandelduur, definitie uitkomstmaten en onderzochte patiënten geen harde conclusies worden getrokken.

Mede vanwege de slechte prognose en huidige beperkte behandel mogelijkheden van deze weesindicatie, heeft pasireotide, ondanks het lage responspercentage, bij de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd een therapeutische meerwaarde ten opzichte van ketoconazol, cabergoline en metyrapon.

5. Literatuur

Zie pagina 16.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/C/30 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Een behandeling met pasireotide dient alleen plaats te vinden bij patiënten die geen transsfenoïdale (her)operatie kunnen ondergaan, patiënten die na radiotherapie op behandel-effect wachten en bij patiënten na een gefaalde (her)operatie. Bij een klein deel van de patiënten normaliseert de cortisolspiegel. Het percentage patiënten die tijdens het eerste behandeljaar met de behandeling stopt is aanzienlijk.

Literatuur

- ¹ 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.
- ² European Medicine Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of pasireotide for the treatment of Cushing's disease. 2009. Geraadpleegd in augustus 2012 via www.ema.europa.eu.
- ³ Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 479-84.
- ⁴ Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, et al. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 632-42.
- ⁵ van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, et al. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3279-86.
- ⁶ van Aken MO, Feelders RA, van der Lely, AJ, et al. Syndroom van Cushing II. Nieuwe behandelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 2365-9.
- ⁷ Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914-24.
- ⁸ Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 115-22.
- ⁹ European Medicines Agency. Assessment report for Signifor® Pasireotide. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁰ Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 169-78.
- ¹¹ Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazol revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 91-9.
- ¹² Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 709-16.
- ¹³ European Medicines Agency. Signifor®: EPAR – product information. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁴ College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG). 1B-tekst Nizoral®. Den Haag, 2010. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁵ College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG). 1B-tekst Metyparon®. Utrecht, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁶ College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG). 1B-tekst cabergoline. Den Haag, 2009. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

Kostenconsequentieraming van opname van pasireotide (Signifor®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

Pasireotide (Signifor®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet is geslaagd. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft in het farmacotherapeutische rapport vastgesteld dat pasireotide bij de behandeling van patiënten met deze aandoening een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. ketoconazol, cabergoline en metyrapon.¹ Pasireotide komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). In dit rapport worden de meerkosten ten laste van het farmaciebudget geraamd die ontstaan als pasireotide opgenomen wordt op bijlage 1B van het GVS.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

In Europa wordt de prevalentie van de ziekte van Cushing geschat op 40 patiënten per miljoen inwoners.^{2,3} In 2011 bedroeg het aantal inwoners in Nederland 16,7 miljoen. Uitgaande van deze gegevens wordt het aantal patiënten in Nederland geschat op 668.

Het merendeel van de bestaande patiënten zal in het verleden behandeld zijn door middel van een transsfenoïdale operatie, radiotherapie/bestraling, bilaterale adrenolectomie en/of medicamenteuze behandeling. Het is aannemelijk dat het merendeel van deze patiënten geen baat heeft bij een behandeling met pasireotide aangezien hun cortisol spiegels al genormaliseerd zijn.

In 1992 was in Spanje de incidentie van de ziekte van Cushing 3,9 per miljoen inwoners.³ Er zijn geen gepubliceerde gegevens over de incidentie van de ziekte van Cushing in Nederland. Nederlandse experts schatten dat in Nederland tussen de 40 en 60 nieuwe patiënten worden gediagnosticeerd met de ziekte van Cushing. De eerstelijnsbehandeling bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met de ziekte van Cushing is het verwijderen van de tumor van de hypofyse door middel van transsfenoïdale operatie. Deze operatie leidt tot remissie bij 65-90% van de patiënten met een micro-adenoom en <65% van de patiënten met een macro-adenoom.⁴ De ziekte keert binnen 10 jaar terug bij zo'n 10-20% van de patiënten met een micro-adenoom. Bij patiënten met een macro-adenoom is dit percentage hoger (12-45%).⁴ Volgens van Aken en collega's ligt het slagingspercentage van transsfenoïdale operaties voor de ziekte van Cushing rond de 70%.⁵ De Nederlandse experts schatten dat in Nederland bij de helft van de nieuw gediagnosticeerde patiënten voor wie een operatie niet mogelijk of bij wie de operatie niet geslaagd is. Deze patiënten zouden in aanmerking kunnen komen voor de behandeling met pasireotide.

Gebaseerd op de schattingen van de expert, staat in tabel 1 het verwachte aantal patiënten met de ziekte van Cushing dat jaarlijks in aanmerking zou komen voor de behandeling met pasireotide.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten met ziekte van Cushing dat jaarlijks in aanmerking zou komen voor de behandeling met pasireotide

Aantal patiënten met ziekte van Cushing	40 tot 60
<i>% patiënten bij wie een transsfenoïdale operatie niet mogelijk of de operatie niet geslaagd is</i>	50%
Aantal patiënten dat volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komt voor de behandeling met pasireotide	20 tot 30

Off-label gebruik

Het is mogelijk dat pasireotide bij een bredere patiëntenpopulatie gebruikt zal worden dan de geregistreerde indicatie. Overige somatostatineanaloga (octreotide, lanreotide) zijn onder andere geregistreerd voor de behandeling van acromegalie én de behandeling van carcinoïdsyndroom. De effectiviteit van pasireotide is bestudeerd bij patiënten met acromegalie en patiënten met carcinoïdsyndroom.⁶ Op basis van kortdurende fase II studies zijn er aanwijzingen dat pasireotide effectief kan zijn bij deze indicaties.^{7,8}

In 2010 waren er 2.667 gebruikers van lanreotide en octreotide en in 2011 2.894 gebruikers.⁹ Er kwamen dus 217 nieuwe gebruikers bij. Op basis van deze data wordt het aantal nieuwe patiënten dat off-label pasireotide toegediend kan krijgen, geschat op 217. Op basis van de resultaten van de studie, zijn wij in deze KCR uitgegaan van een dosering van 0,6 mg tweemaal daags (€56,17 per injectie, of te wel €112,34 per dag). Verder is aangenomen dat de gemiddelde behandelduur

12 maanden is en dat de marktpenetratie 33% bedraagt. Op basis van de bovenstaande gegevens bedragen de jaarlijkse kosten van pasireotide per patiënt €41.004,10.

Substitutie en marktpenetratie

In de huidige Nederlandse klinische praktijk worden metyrapon, off-label ketoconazol of off-label cabergoline toegepast bij patiënten met de ziekte van Cushing voor wie een operatie niet mogelijk is of bij wie een operatie niet geslaagd is. De verhouding van de toepassing van deze geneesmiddelen bij patiënten met de ziekte van Cushing is onbekend. In deze kostenconsequentieraming (KCR) is daarom aangenomen dat de toepassing van deze geneesmiddelen evenredig is verdeeld (33,3/33,3/33,3%).

De schatting van de marktpenetratie is onzeker. Op basis van de vaststelling dat pasireotide een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. ketoconazol, cabergoline en metyrapon¹ en patiënten na het falen van een medicamenteuze behandeling hoogstwaarschijnlijk met een ander geneesmiddel worden behandeld, is aangenomen dat de marktpenetratie in het eerste jaar 75% en in het tweede en derde jaar 100% bedraagt.

Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen aanvangsdosis van pasireotide is 0,6 mg via subcutane injectie tweemaal daags. Afhankelijk van de respons op de behandeling mag een dosisverhoging tot 0,9 mg tweemaal daags worden overwogen, zolang de dosering van 0,6 mg tweemaal daags goed wordt verdragen door de patiënt. Het is onbekend welk percentage van patiënten de dosering van 0,6 mg tweemaal daags gaat gebruiken. In deze KCR is de CFH uitgegaan van een gelijke verdeling (50/50%) van de twee doseringen.

Verder was in de fase III studie de gemiddelde behandelduur 10,8 maanden (range: 0,03 tot 37,8).¹⁰ 48% Van de patiënten werd in totaal 12 maanden behandeld.¹⁰ In de fase II studie (incl. extensieperiode) was de gemiddelde behandelduur 16 maanden.¹¹ Vanwege de range in behandelduur tussen de twee verschillende studies en de mediane behandelduur van ~12 maanden bij patiënten met de ziekte van Cushing⁶, hebben wij aangenomen dat patiënten met de ziekte van Cushing gemiddeld 12 maanden behandeld worden.

De aanbevolen aanvangsdosis van ketoconazol is 200 mg tweemaal daags en de maximale dosering is 400 mg driemaal daags.⁴ In een retrospectieve studie van Castinetti et al. was de gemiddelde dosering 529 mg/dag bij patiënten met de ziekte van Cushing.¹²

De aanbevolen aanvangsdosis van metyrapon is 1000 mg/dag en maximale dosering van 6000 mg/dag.⁴ In de 1B-tekst wordt een dosering tussen de 250 mg/dag en 6000 mg/dag aangeraden bij de behandeling van hypercortisolisme die veroorzaakt wordt door adrenerge tumoren of ectopische, ACTH producerende tumoren.¹³ Doordat er geen gegevens zijn over de gemiddelde dosering bij patiënten met de ziekte van Cushing is de CFH in deze KCR uitgegaan van het gemiddelde tussen de in de internationale richtlijn aanbevolen aanvangsdosering (1000 mg/dag) en maximale dosering (6000 mg/dag), of te wel 3500 mg/dag.

In de internationale richtlijn werd geen dosering aanbevolen voor cabergoline.⁴ In de retrospectieve studie van Godbout et al. was de gemiddelde dosering 1,5 mg/week bij patiënten met de ziekte van Cushing.¹⁴

De gemiddelde behandelduur van ketoconazol, metyrapon en cabergoline bij patiënten met de ziekte van Cushing is onbekend. In deze KCR is aangenomen dat patiënten gemiddeld 12 maanden behandeld worden.

Kosten

Voor pasireotide bedraagt de AIP €1.685,10 per verpakking van 30 ampullen van 0,6 mg (€56,17 per injectie) en €1.937,70 per verpakking van 30 ampullen van 0,9 mg (€64,59 per injectie). De gemiddelde prijs per injectie bedraagt $(€56,17 + €64,59)/2 = €60,38$.

Voor ketoconazol bedraagt de AIP €26,54 per verpakking van 30 tabletten van 200 mg (€0,88 per tablet).¹⁵

Voor metyrapon bedraagt de AIP €47,34 per verpakking van 50 capsules van 250 mg (€0,95 per tablet).¹⁵

Voor cabergoline bedraagt de AIP €32,00 per verpakking van 8 tabletten van 0,5 mg (€4,00 per tablet).¹⁵

De jaarlijkse kosten van pasireotide, ketoconazol, metyrapon en cabergoline per patiënt voor de behandeling van de ziekte van Cushing zijn te vinden in tabel 2.

Tabel 2. Kosten per patiënt voor toepassing van pasireotide, ketoconazol, metyrapon en cabergoline bij de ziekte van Cushing

	<i>pasireotide</i>	<i>ketoconazol</i>	<i>metyrapon</i>	<i>cabergoline</i>
(gemiddelde) dagelijkse dosering	0,6 mg tweemaal daags of 0,9 mg tweemaal daags	529 mg / dag	3500 mg /dag	1,5 mg/ week
aantal injecties of aantal tabletten per dag	2 injecties	2,65 tabletten	14 tabletten	0,43 tablet
(gemiddelde) prijs per injectie of tablet	€60,38	€0,88	€0,95	€4,00
prijs per dag	€120,76	€2,33	€13,30	€1,72
duur behandeling (dagen)	365	365	365	365
Totale kosten per jaar (excl. BTW)	€44.077,40	€850,45	€4.854,50	€627,80

3. Kostenconsequentieraming

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget.

Tabel 3. Raming van de totale kosten van pasireotide

<i>Jaar</i>	<i>markt- penetratie</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>kosten pasireotide per jaar^a</i>	<i>besparingen door substitutie</i>	<i>totale kosten voor pasireotide per jaar</i>
2012	75%	15 tot 30	€0,66 tot €1,32 miljoen	€0,03 tot €0,06 miljoen	€0,63 tot €1,26 miljoen
2013	100%	20 tot 40	€0,88 tot €1,76 miljoen	€0,04 tot €0,08 miljoen	€0,84 tot €1,68 miljoen
2014	100%	20 tot 40	€0,88 tot €1,76 miljoen	€0,04 tot €0,08 miljoen	€0,84 tot €1,68 miljoen

^a De jaarlijkse kosten per patiënt = €44.077,40

^b De jaarlijkse besparingen per patiënt = ((€850,45+€4.854,50+€627,80)/3 =) €2.110,92

4. Conclusies

Opname van pasireotide op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kan variëren van **€0,8 tot €1,7 miljoen** per jaar drie jaar na marktintroductie. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten met ziekte van Cushing die behandeld zullen worden met pasireotide, de dosering van pasireotide, duur van de behandeling en het marktaandeel van pasireotide. Als pasireotide ook off-label wordt toegepast bij patiënten met acromegalie en bij patiënten met carcinoïdsyndroom zal de opname van pasireotide gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kan variëren van €3,7 tot €4,6 miljoen per jaar drie jaar na marktintroductie.

5. Referenties

- ¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport pasireotide (Signifor®) bij de indicatie 'ziekte van Cushing'. Diemen, 2012.
- ² European Medicine Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of pasireotide for the treatment of Cushing's disease. 2009. Geraadpleegd in augustus 2012 via www.ema.europa.eu.
- ³ Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 40: 479-84.
- ⁴ 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.
- ⁵ van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, et al. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3279-86.
- ⁶ European Medicines Agency. Signifor®: EPAR – product information. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁷ Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, et al.; Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2781-9.
- ⁸ Kvols L, Oberg KE, O'Dorisio T, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a Phase II study. Endocr Relat Cancer 2012; in press.
- ⁹ College voor zorgverzekeringen. GIPdatabank. 2012. Geraadpleegd in augustus 2012 via www.gipdatabank.nl.
- ¹⁰ Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med 2012; 366: 914-24.

¹¹ Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 115-22.

¹² Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazol revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 91-9.

¹³ College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG). 1B-tekst Metyparon®. Utrecht, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

¹⁴ Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 709-16.

¹⁵ Z-index. WMG-geneesmiddelen. Taxe augustus 2012.