

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Osilodrostat (Isturisa®) en síndrome de Cushing endógeno

IPT, 47/2022. V1

Fecha de publicación: 07 de junio de 2022<sup>1</sup>

El síndrome de Cushing (SC) abarca un grupo de trastornos hormonales causados por los altos y prolongados niveles de exposición a glucocorticoides, que puede ser tanto de origen endógeno (producción de la corteza suprarrenal) como exógeno (iatrogénico) (1-7).

El síndrome de Cushing endógeno (SCE) es un trastorno severo y multiorgánico causado por la hiperproducción de cortisol por las glándulas adrenales. Es una enfermedad rara con una prevalencia de 1/26.000 y una incidencia anual en la UE de 1/1.400.000-1/400.000. La edad de diagnóstico tiene un pico máximo a los 25-40 años de edad y afecta principalmente a mujeres (1-7).

El SCE se clasifica según sea dependiente (75-80%) o independiente (20-25%) de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El SC ACTH-dependiente es debido a adenomas hipofisarios (80%), también denominado Enfermedad de Cushing (EC), o a la secreción de ACTH ectópica (20%), generalmente debido a tumores neuroendrínicos. El SC ACTH-independiente se debe a tumores adrenocorticales unilaterales, tanto benignos (adenoma adrenocortical: 60%) como malignos (carcinoma adrenocortical: 40%) o a hiperplasia adrenocortical bilateral. El SC puede darse en enfermedades genéticas raras como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), el complejo de Carney (CNC), los síndromes de McCune-Albright y de Li-Fraumeni y el adenoma hipofisario aislado familiar (1-7).

Las manifestaciones clínicas más habituales derivadas de los altos y mantenidos niveles de glucocorticoides incluyen síndrome metabólico, resistencia a la insulina, obesidad visceral, diabetes, hipertensión, dislipemia, osteoporosis, cambios en la piel, daños en el sistema inmune (aumento del riesgo de infecciones), trastornos neuropsiquiátricos, hipogonadismo, desórdenes menstruales en mujeres y un estado de hipercoagulabilidad (1-7).

Por la multimorbilidad asociada al SCE es fundamental iniciar el tratamiento de forma precoz ya que los pacientes con mal control presentan una mortalidad 5 veces superior a aquellos con un adecuado control, debido principalmente a complicaciones metabólicas y cardiovasculares (1-7).

El manejo terapéutico puede incluir cirugía hipofisaria o suprarrenal, tratamiento médico y/o radioterapia. En algunos pacientes la terapia de reemplazo temporal o permanente es la única opción.

En general, la cirugía es la terapia de primera línea y el tratamiento de elección, cualquiera que sea la causa de base, y que consiste en la resección quirúrgica del tumor subyacente, excepto en los pacientes que presenten un carcinoma suprarrenal metastásico o cuya enfermedad sea de origen desconocido.

Se han informado tasas de remisión posquirúrgicas de aproximadamente un 60 a 90%. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo muestra en algunos casos tasas de recurrencia de hasta el 60% a los 10 años.

La segunda línea terapéutica es la irradiación sobre la hipófisis, la suprarrenalectomía bilateral y el tratamiento farmacológico.

Aunque no es curativo, el tratamiento farmacológico juega un papel importante en el manejo del SCE, con el objetivo de normalizar los niveles de cortisol en sangre para controlar las comorbilidades agudas severas o crónicas en el caso de enfermedad residual activa (1-7).

Entre las alternativas farmacológicas del síndrome de Cushing, no existe ningún tratamiento estandarizado para el tratamiento del SCE. Los fármacos se clasifican según el lugar de acción en fármacos con acción central o antitumoral, inhibidores de la esteroidogénesis, y antagonistas de receptores de glucocorticoides, aunque de este último grupo no hay ningún fármaco autorizado en nuestro país (1-6).

Los únicos inhibidores de la esteroidogénesis con indicación autorizada son ketoconazol (medicamento extranjero) y metirapona. Ketoconazol puede usarse en todos los tipos de síndrome de Cushing pero con precaución debido a su alto riesgo de hepatotoxicidad. Para metirapona destacan sus potenciales efectos adversos gastrointestinales y dermatológicos (hirsutismo) (1-7).

Otros inhibidores de la esteroidogénesis utilizados fuera de la indicación autorizada en casos de SC severo son mitotano, eficaz pero con frecuentes efectos secundarios y un estrecho margen terapéutico que precisa la monitorización de los niveles plasmáticos; y etomidato intravenoso para el control del hipercortisolismo en casos de urgencia (1-7).

Existe otra alternativa disponible pero que no incluye todas las indicaciones del SCE, solo la enfermedad de Cushing en los que la cirugía ha fracasado o no es una opción. Se trata de pasireótida, un agonista de acción central que se administra una vez al mes, con un alto riesgo de hiperglucemias (3).

Además de todas estas opciones, podrá ser necesario en muchos casos complementar el tratamiento con un programa educativo multidisciplinar y con terapias como la cognitivo-conductual que haga al paciente participe de su salud y le ayude a corregir todos los patrones que se han visto afectados, mejorando así su calidad de vida (8).

## OSILODROSTAT FOSFATO (ISTURISA®) (2-4)

Isturisa® (osilodrostat fosfato) es un nuevo inhibidor de la síntesis de cortisol y aldosterona autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de Cushing endógeno.

Osilodrostat se presenta en comprimidos recubiertos con película en dosis de 1, 5 y 10 mg para administración oral.

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada. Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. El tratamiento con osilodrostat se podrá reanudar una vez se hayan resueltos los síntomas que llevaron a la interrupción del tratamiento, a una dosis baja siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

La dosis habitual de mantenimiento oscila entre 2 mg y 7 mg dos veces al día.

La dosis máxima recomendada de Isturisa® es 30 mg dos veces al día.

### Farmacología (2-3)

Osilodrostat se encuentra dentro del grupo farmacoterapéutico de los anticorticosteroides (H02CA02).

Es un inhibidor de la síntesis de cortisol que actúa mediante la inhibición de forma potente de la enzima 11 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1), enzima responsable de la etapa final de la biosíntesis de cortisol en la glándula suprarrenal. También bloquea la síntesis de aldosterona al bloquear la acción de la enzima 18-hidroxilasa (CYP11B2).

La inhibición de CYP11B1 se asocia con la acumulación de precursores como 11-desoxicortisol y la aceleración de la biosíntesis suprarrenal incluyendo andrógenos. En la enfermedad de Cushing, el descenso en la concentración plasmática de cortisol también estimula la secreción de ACTH, mediante el mecanismo de feedback que acelera la biosíntesis de esteroides.

### Eficacia (2-4)

Los principales datos de eficacia de osilodrostat para el tratamiento en pacientes adultos del síndrome de Cushing se han obtenido de un único estudio pivotal multicéntrico (C2301) de fase III cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de osilodrostat en el síndrome de Cushing. Los datos de eficacia se complementaron con dos ensayos de fase II, C2201 y C1201.

El estudio C2301 se diseñó como un estudio prospectivo con un diseño de retirada aleatorizado.

El ensayo consistió en un periodo abierto de 26 semanas de tratamiento con osilodrostat, seguido de un periodo de retirada aleatorizado de 8 semanas en el que los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a osilodrostat o a placebo y un periodo subsiguiente abierto con osilodrostat, que podría llegar hasta la semana 72 de tratamiento, como máximo. Durante las primeras 26 semanas del ensayo, este se dividió en dos etapas; en la primera, de 12 semanas de duración, se buscaba la dosis terapéutica en cada paciente con titulaciones de dosis hasta la dosis mínima eficaz, para luego, en la 2ª etapa, semanas 12-24, evaluar la eficacia y seguridad del fármaco a las dosis previamente establecidas. Solo se aleatorizaron al periodo de retirada aleatorizado a aquellos pacientes que no tuvieron incrementos de dosis en la 2ª etapa (semanas 12-24) y con CLUm $\leq$ LSN en la semana 24.

Se incluyeron pacientes adultos de entre 18 y 75 años con enfermedad de Cushing recurrente o persistente (con confirmación del origen pituitario del exceso de hormona adrenocorticotrópica), y un valor de cortisol libre urinario medio (CLUm, a partir de 3 recogidas de orina de 24 horas) superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el momento del inicio.

Los pacientes recién diagnosticados con la enfermedad de Cushing fueron incluidos solo cuando no eran candidatas a cirugía. También se incluyeron pacientes que habían recibido radioterapia si habían pasado más de 3 años desde la última sesión de radioterapia.

Fueron excluidos aquellos pacientes con riesgo de o comprensión del quiasma óptico, así como pacientes con síndrome de Cushing por otra enfermedad hereditaria o debido a secreción ectópica de ACTH. También se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave, y/ o con enfermedades cardiovasculares severas, Torsade de Pointes, elevados niveles de presión sanguínea o diabetes no controlada.

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, pero estaban en tratamiento con algún fármaco para Cushing, éste debía ser suspendido y tener un periodo de lavado del mismo para poder participar en el estudio.

EL EC C2301 incluyó un total de 137 pacientes adultos, de los 202 que habían sido inicialmente evaluados pero que fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. La edad media de los 137 pacientes incluidos fue 41,2 años, y la mayoría de pacientes eran mujeres (77%). El tratamiento previo incluyó cirugía de la hipófisis en un 88% de pacientes y tratamiento médico previo en un 75%.

La media y la mediana de los niveles de CLUm iniciales fueron 1006,0 nmol/24 h y 476,4 nmol/24 h, respectivamente (LSN: 138 nmol/24 h).

Las comorbilidades presentes en los pacientes del estudio incluían hipertensión (67,9%) obesidad (29,9%), diabetes mellitus (21,9%) y osteoporosis (27,7%).

Los pacientes recibieron una dosis inicial de 2 mg de osilodrostat dos veces al día y durante un periodo inicial de 12 semanas se pudo ajustar la dosis en base a la respuesta individual y la tolerabilidad. Los pacientes que no tuvieron posteriores incrementos de la dosis durante las siguientes 12 semanas y con un CLUm  $\leq$ LSN en la semana 24 se aleatorizaron en una proporción de 1:1 en la semana 26 para recibir o bien osilodrostat o placebo durante 8 semanas (periodo de retirada aleatorizado doble ciego), seguido por una fase abierta con osilodrostat para el resto del estudio. En la semana 26, 71 pacientes de los 118 que quedaban (19 habían abandonado el EC antes de la semana 26), y que cumplían los criterios para ser aleatorizados, se aleatorizaron en una proporción 1:1 para continuar recibiendo osilodrostat (n=36) o para pasar a placebo (n=35). Los pacientes que no fueron elegibles para aleatorización en la semana 24 (n=47) continuaron con el tratamiento abierto con osilodrostat.

La variable principal fue comparar la proporción de respondedores completos en la semana 34 (el final del periodo de retirada aleatorizado de 8 semanas) entre los pacientes aleatorizados a tratamiento activo continuado y a placebo. Para la variable principal, se definió una respuesta completa como un valor de CLUm  $\leq$ LSN en la semana 34. Los pacientes a los que se les aumentó la dosis durante el periodo de retirada aleatorizado o que interrumpieron el tratamiento aleatorizado se consideraron como no respondedores.

La variable secundaria principal fue la tasa de respuesta completa en la semana 24. Los pacientes con aumentos de dosis entre las semanas 12 y 24 y los pacientes con una evaluación no válida de CLUm en la semana 24 se contaron como no respondedores para la variable secundaria principal. Además de esta, se evaluaron otras variables secundarias como % de pacientes con respuesta completa (RC) en las semanas 12, 24 y 48, cambios en los valores de CLUm en cada etapa con respecto al basal, cambios de los valores de CLUm durante el periodo de aleatorización, tiempo hasta el control o pérdida de control de los niveles de cortisol (CLUm  $\leq$ LSN).

Esta pérdida de control es lo que se ha descrito como fenómeno de escape con osilodrostat, la pérdida de control de los niveles de CLUm tras haber alcanzado el objetivo de CLUm al menos una vez.

El análisis de eficacia fue por intención de tratar (ITT) para los pacientes aleatorizados, según el grupo asignado durante la aleatorización. El mismo principio de análisis se siguió en el resto de etapas incluyendo todos los pacientes del estudio.

El estudio alcanzó sus objetivos, tanto principal como secundario. Los resultados de la variable primaria y secundarias se muestran en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Resultado variable principal- respondedores completos semana 34.**

Variable primaria de eficacia	Osilodrostat (n=36)	Placebo (n=34)
Respuesta n (%)	31 (86,1)	10 (29,4)
IC (95%)	70,5 – 95,3	15,1 – 47,5

**Tabla 2. Resultados variables secundarias.**

VARIABLES SECUNDARIAS	Todos los pacientes N=137
Variable secundaria principal: Proporción con CLUm ≤LSN en la semana 24 y sin aumento de dosis después de la semana 12 (IC 95%)	72 (52,6%) (43,9, 61,1)
Tasa de respuesta completa de CLUm (CLUm ≤LSN) semana 24	93 (67,9%) (59,4, 75,6)
Tasa de respuesta completa de CLUm (CLUm ≤LSN) semana 48	91 (66,4%) (57,9, 74,3)
Mediana del valor de CLUm y cambio porcentual en la semana 48	63,3 nmol/24 h (-87,9%)
Tiempo medio desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar CLUm ≤LSN	41 días (30,0, 42,0)
CLUm: cortisol libre urinario medio; LSN: límite superior de la normalidad; IC: intervalo de confianza; respuesta: CLUm ≤LSN.	

De los pacientes aleatorizados, en el grupo de osilodrostat 2 pacientes (5,6%) no mantuvieron los niveles objetivo de CLUm frente a los 20 (58,8%) del grupo placebo. El tiempo medio fue de 28 días en el grupo control, pero no pudo ser estimado en el grupo de tratamiento.

En el denominado fenómeno de escape, el tiempo medio hasta la aparición de este fenómeno fue de 560 días (95% CI: 212,0-NE), considerándose entre todos los pacientes que habían superado el primer período del estudio (130 pacientes) con un tiempo medio de seguimiento de 253 días, entre los pacientes tratados con osilodrostat.

Se observaron mejorías en los parámetros cardiovasculares y metabólicos (Tabla 3) y un 85,6% de pacientes con evaluaciones disponibles mostraron una mejoría en al menos una característica física de la enfermedad de Cushing a la semana 48 (rubor facial, grasa dorsal y supraclavicular, obesidad central o abdominal, equimosis / hematomas, atrofia muscular proximal, estrías, hirsutismo femenino).

Durante el estudio, el tratamiento con osilodrostat condujo a un aumento desde el inicio en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (L1-L4) y la cadera total en la semana 48. Se reportó un cambio porcentual medio desde el inicio del 3,0% (6,45) para L1 -L4 de la columna lumbar y del 0,4% (5,48) para la DMO total de cadera en la semana 48.

**Tabla 3. Parámetros cardiovasculares y metabólicos**

	Inicial	Semana 24	Semana 48
PAS (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1%)	121,7 (-6,8%)
PAD (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8%)	78,9 (-6,6%)
Peso corporal (kg)	80,8	77,3 (-3,0%)	75,5 (-4,6%)
Contorno de cintura (cm)	103,4	99,1 (-2,6%)	97,4 (-4,2%)
Índice Masa Corporal (kg/m2)	30,3	-3,0	-4,6
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6%)	5,6 (-5,4%)

*Calidad de vida y resultados comunicados por el paciente*

Se incluyó una escala específica de enfermedad de Cushing, el CushingQoL, para valorar la calidad de vida. Todos los pacientes incluidos en el estudio afirmaron presentar mejoras clínicamente relevantes definidas como cambios medios con respecto al valor basal de 10,1 puntos (diferencia mínima importante o MID), incluidos los apartados de problemas físicos y problemas psicosociales. La puntuación media total del cuestionario mejoró de 42,2 al inicio, a 58,3 (+14,1; +52,4% cambio desde el inicio) en la semana 48.

También se evaluó la mejoría en calidad de vida a través de la escala visual análoga (VAS en sus siglas de ingles) del EQ5D. El aumento absoluto en la escala VAS fue de 8,4 mm en alcanzando un valor absoluto de 69,3 mm en la semana 48.

Además, se evaluó la mejoría en depresión a través del Beck Depression Inventory (BDI II). La puntuación media en el BDI II mostró una mejoría del 31,8% en la semana 48, desde un inicio de 16,8. La reducción en la puntuación del BDI II es clínicamente relevante, excediendo la diferencia mínima definida como una reducción del 17,5% desde el inicio. La eficacia de osilodrostat también se evaluó con el estudio C2201, un EC de fase II multicéntrico y abierto, con una fase de extensión al finalizar que se dividió en dos partes. Los objetivos principales fueron la tasa de pacientes con RC (CLUm ≤LSN) o RP (CLUm >LSN pero reducción ≥50% de los niveles basales) o no respondedores (CLUm >LSN pero reducción < 50% de los niveles basales) a las semanas 10 y 22. En la 1ª parte del estudio (semana 10) se incluyeron 12 pacientes, de los cuales 4 fueron incluidos junto con otros 15 en la 2ª parte del EC. Finalmente, 16 pacientes entraron en el período de extensión. El objetivo principal se alcanzó en el 100% de casos (66%, 100%) (IC 95%) al día 70 con un tiempo medio de respuesta de 34,3 días. En la 2ª parte (n=19), las tasas de respuesta global fueron de un 89,5% a la semana 10, con un 84,2% de RC y un 5,3% de RP. A la semana 22, la tasa fue de un 78,9% siendo todos RC. En la fase de extensión (n=16), la tasa de respuesta global fue del 100% en el mes 31 con el 87,5% con RC y 12,5% RP.

El último estudio incluido es el EC 1201 de fase II, abierto que evaluó la eficacia de osilodrostat en nueve pacientes adultos japoneses con síndrome de Cushing con causa no hipofisaria. El ensayo incluyó pacientes con adenoma de glándulas suprarrenales (n=5), síndrome de corticotropina ectópico (n=3) e hiperplasia suprarrenal macronodular independiente de ACTH (n=1), y consistió en un periodo de ajuste de dosis de 12 semanas (dosis de inicio de 2 mg dos veces al día), un periodo de mantenimiento de 36 semanas y una extensión a largo plazo opcional. A la semana 12 (variable principal) se observó una RC (CLUm ≤LSN) en 6 pacientes (66,7%) y una RP (disminución de CLUm de al menos 50%) en un paciente

adicional (11,1%). La mediana de dosis media utilizada en el ensayo fue de 2,6 mg/día (intervalo 1,3-7,5 mg/día). La duración media del tratamiento en este estudio fue de 24 semanas, y la exposición a largo plazo fue limitada.

#### Seguridad (2-4)

Los datos de seguridad se basan principalmente en el estudio pivotal C2301. El 100% de los pacientes incluidos, tanto antes como después de la aleatorización, experimentó, en algún momento algún evento adverso. Estos eventos adversos fueron de grado 3 o 4 en el 56,9% de los casos, de los cuales el 31,4% fueron considerados relacionados con osilodrostat. En el 13,1% de los pacientes del estudio C2301, los eventos adversos llevaron a la discontinuación de osilodrostat, de los cuales en el 9,5% se consideró ser relacionado con el fármaco. En el 77,4% de los pacientes, los eventos adversos llevaron a una modificación de la dosis de osilodrostat o una interrupción de tratamiento.

Se notificó una muerte por suicidio en el estudio C2301 en una paciente con historial previo de depresión.

Los eventos adversos que más requirieron la suspensión o ajuste de dosis fueron: insuficiencia suprarrenal (25%), déficit de corticoides (18%), náuseas (15%), fatiga (12%) y astenia (9,5%).

Junto con el estudio pivotal, los eventos adversos incluidos en ficha técnica se basan también en el estudio C2201, por lo que estos datos se basan en los resultados de 134 pacientes en tratamiento con osilodrostat durante 6 meses, de los cuales 107 han estado en tratamiento más de 12 meses. Todos los pacientes del estudio, al igual que en el caso anterior, notificaron algún evento adverso a lo largo del ensayo, siendo de grado 3-4 en el 63,2% de los casos.

Los eventos adversos más frecuentemente notificados en ambos estudios, C2301 y C2201, fueron alteraciones del tracto gastrointestinal (67% y 68%, respectivamente), infecciones (67% y 74%, respectivamente) y molestias generales (65% y 79%, respectivamente).

El 93-95% de estos eventos adversos han sido considerados por los evaluadores como relacionados con el fármaco, de los que el 30-40% fue de grado 3-4. Los eventos adversos más comunes relacionados con el medicamento en ambos estudios fueron insuficiencia adrenal y náuseas, 28% y 42%, respectivamente, y fatiga 29% en ambas poblaciones de estudio.

#### *Eventos adversos de especial interés:*

**Hipocortisolismo:** La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con el hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Durante el estudio pivotal, el 52% informó de algún evento adverso incluido en este grupo, siendo el más común la insuficiencia suprarrenal (28%).

Los síntomas más comunes relacionados con el hipocortisolismo fueron náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo.

**Acumulación de precursores esteroideos adrenales:** la acumulación de precursores esteroideos es el resultado del mecanismo de acción de la mayoría de inhibidores del cortisol que aumentan los niveles basales los precursores de cortisol y aldosterona, y de hormonas sexuales como la testosterona.

En total, los eventos adversos relacionados con esta acumulación fueron descritos en el 42% de los pacientes. Los eventos más descritos fueron hipokalemia (13%), hipertensión (12%) y acné

(9%). La mayoría de los casos de hipertensión fueron eventos de grado 3.

**Crecimiento tumoral corticotrófico:** el aumento del volumen tumoral es un riesgo potencial debido a la disminución de los niveles de cortisol en sangre y a una retroalimentación negativa que conduce a un aumento en la producción de ACTH, aunque hay que estar seguros de que este proceso sea consecuencia del tratamiento con osilodrostat y no del curso natural de la enfermedad.

Este crecimiento tumoral puede provocar: síndrome del seno cavernoso, diplopía, paresia muscular extraocular, aumento del tamaño de la hipófisis, infarto hipofisario y defecto del campo visual.

Aunque, se informó una disminución en el volumen tumoral medio en el estudio C2301, se observó un agrandamiento individual del tumor pituitario  $\geq 20\%$  en el 45% de los casos y una disminución individual en el 61% de los casos.

En general, no se pudo concluir una asociación entre este aumento de tamaño y el uso de osilodrostat, sin embargo, debido al mecanismo de acción no se pudo excluir un aumento en el volumen del tumor en casos individuales.

**Prolongación del intervalo QT:** eventos adversos relacionados con la prolongación del intervalo QT se observaron en 5 pacientes mediante ECG, de los cuales 3 necesitaron ajuste de dosis y otro discontinuó el tratamiento.

Debido a ello, es necesario realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento, después de una semana del inicio del tratamiento y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo.

#### *Seguridad en poblaciones especiales*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes de 0 a 18 años. Los datos en mayores de 65 años son escasos. No se requieren ajustes de dosis en insuficiencia renal y sí en insuficiencia hepática Child Pugh B y C. Osilodrostat puede causar daño fetal, por lo que durante el tratamiento con el fármaco deben utilizarse medidas anticonceptivas y al menos hasta una semana después de haberlo finalizado.

## DISCUSIÓN

Osilodrostat está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de Cushing endógeno.

Los resultados del estudio pivotal fase III, considerado para la autorización del fármaco, mostraron en la semana 34 (fase de aleatorización) una respuesta completa en el 86,1% de pacientes del grupo de osilodrostat frente al 29,4% del grupo control, lo que demuestra la eficacia de osilodrostat en mantener los niveles de CLUm por debajo del límite superior de la normalidad. El alto valor alcanzado en los pacientes del grupo control se podría explicar debido al corto período de tiempo de estudio y a que todos los pacientes previamente habían recibido tratamiento con osilodrostat por lo que los efectos del fármaco se podrían haber mantenido aún después de haber finalizado el tratamiento.

También se observó una mejora de los signos y síntomas cardiovasculares, metabólicos y físicos relacionados con el síndrome de Cushing, así como en las escalas de calidad de vida y depresión.

Los datos disponibles a largo plazo son limitados, pero parecen mostrar una tendencia a que estos resultados se mantengan a largo plazo, ya que la media de aparición del fenómeno de escape es de 560 días.

19 pacientes incluidos en el estudio pivotal abandonaron el tratamiento antes de la fase de aleatorización, el 63% por eventos adversos y el resto por una decisión del paciente o del clínico.

Todos los pacientes incluidos en los estudios analizados sufrieron algún evento adverso, siendo una reacción de grado 3-4 en el 56,9% de los casos en el estudio C2301 y del 62,3% en el estudio C2201. El perfil de seguridad parece similar al de otros fármacos autorizados para el SC, destacando en estos estudios (C2301 y C2201) las alteraciones del tracto gastrointestinal (67% y 68%, respectivamente), infecciones (67% y 74%, respectivamente) y molestias generales (65% y 79%, respectivamente). También se han descrito casos relacionados con el hipocortisolismo, hasta el 52% en el estudio pivotal; sin embargo, estos datos no se corresponden con valores clínicos, probablemente por una clasificación errónea de los investigadores, aunque esto no pudo comprobarse posteriormente (3).

En base a los datos publicados hasta ahora los resultados a corto plazo son positivos, sin embargo, no sabemos cuánto tiempo se mantienen. Actualmente se están llevando a cabo extensiones.

Entre las limitaciones del estudio pivotal, destaca que fue un estudio abierto, controlado con placebo. Además, únicamente se realizó la retirada aleatorizada a los pacientes que habían respondido en la semana 24 ( $CLUM \leq LSN$ ). El hecho de que el 75% de los pacientes incluidos hubieran recibido anteriormente tratamiento médico (como ketoconazol, metirapona, cabergolina y pasireótida), genera dudas sobre el uso en primera línea de osilodrostat como tratamiento farmacológico.

En el manejo de los pacientes con síndrome de Cushing endógeno, la primera y única opción curativa es la cirugía, y en segunda línea la radioterapia. El tratamiento farmacológico se podría considerar previo a la cirugía para disminuir el tamaño del tumor, controlar los efectos de la enfermedad hasta que la radioterapia sea eficaz, o cuando ninguna de las líneas de tratamiento previas es posible o ha sido ineficaz. (1-7,9)

Los únicos fármacos autorizados para el síndrome de Cushing son ketoconazol (como medicamento extranjero) y metirapona. Pasireótida solo está autorizado para la enfermedad de Cushing que ha fracasado previamente a cirugía.

Los datos disponibles de ketoconazol se basan en estudios retrospectivos. Teniendo en cuenta las series de casos disponibles, ketoconazol en monoterapia normaliza los niveles de CLUM en pacientes con EC (25%-93% en los estudios individuales), independientemente de la dosis y duración de tratamiento. Uno de los últimos y más numerosos estudios disponibles es el de Castinetti F. et al, realizado en Francia en 2014 y que recogió datos de 200 pacientes con EC y con ketoconazol como único tratamiento entre 1995 y 2012. Durante el período de estudio, 41 pacientes (20,5%) suspendieron el tratamiento por intolerancia, 43 pacientes (26,8%) lo suspendieron por falta de eficacia y en 30 pacientes (15,8%) se observó un aumento de 5x los valores normales de enzimas hepáticas. El 48,7% (n=19) de aquellos pacientes que recibieron ketoconazol como tratamiento pre-quirúrgico, el 50% (n=16) de los que lo recibieron por no poder realizarse la cirugía y el 49,2% (n=62) de los que lo recibieron por fracaso de la cirugía o tras radioterapia se consideraron controlados. En este estudio, 69 pacientes fueron tratados durante al menos 6 meses, llegando algunos a recibir ketoconazol durante 127 meses, aunque solo el 49% del total de pacientes mantuvieron la eficacia hasta finalizar el tratamiento. Los pacientes también presentaron mejorías a nivel de diabetes, hipertensión e hipokalemia; sin embargo, en el caso de osilodrostat, los datos muestran que el 82,1% de los pacientes mostró mejoría en algún signo físico frente al 44% de pacientes con ketoconazol. (6,10-13).

Con respecto a la metirapona, los datos disponibles también corresponden a estudios retrospectivos. En el estudio más extenso y más reciente disponible, 195 pacientes con SC (59% EC) fueron

tratados con metirapona durante un tiempo medio de 8 meses. El 35% se trató antes de la operación en terapia combinada. En pacientes en monoterapia, 55%, 46-76% y 43% de los pacientes alcanzaron normalización completa de la secreción de cortisol medida por la curva diaria de cortisol sérico promedio, los niveles de CLUM de 24 h o los niveles de cortisol sérico matutino, respectivamente. En otro estudio retrospectivo que incluyó 91 pacientes, el control de los niveles de cortisol se consiguió en el 50-75% de los pacientes incluidos (5-13). En ambos estudios, los datos muestran como los resultados de eficacia son inferiores a los obtenidos con osilodrostat.

Finalmente, disponemos de pasireótida para el tratamiento de la enfermedad de Cushing, si bien, osilodrostat tiene autorización para todo el síndrome de Cushing. A diferencia de los datos de metirapona y ketoconazol, pasireótida si dispone de un EC, aunque no aleatorizado, que incluyó a 150 pacientes con enfermedad de Cushing tratados durante un tiempo medio de 67,6 semanas. Se observó una normalización de los niveles de CLUM en el 41,3% de los pacientes, con una respuesta global del 53,3%. Los resultados sí son similares a osilodrostat a nivel de mejora en signos clínicos y físicos, así como en calidad de vida; sin embargo, los resultados de pasireótida frente a osilodrostat, además de en eficacia, no son tan buenos en cuanto a que con pasireótida el 18,7% de los pacientes abandonaron el estudio por falta de eficacia del fármaco frente al 0% con osilodrostat (13).

Tanto ketoconazol como metirapona y osilodrostat presentan un inicio de acción rápido, lo que facilita su uso en casos graves o complicaciones agudas.

No se dispone de ninguna comparación directa entre los fármacos autorizados para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno, lo que podría justificarse en parte por la falta de estudios aleatorizados para todas las alternativas de tratamiento disponibles. Los datos disponibles de ketoconazol y metirapona muestran una eficacia de aproximadamente un 50% de los casos en estudios retrospectivos, y de un 44% en el caso de pasireótida. En cuanto a osilodrostat, los datos muestran una eficacia en el endpoint primario en el estudio principal de un 86%, superior al resto de alternativas disponibles, así como una tasa de respuesta global con osilodrostat en el estudio pivotal se reportó con 82,5%, manteniéndose el efecto hasta al menos 48 semanas sin señales de "escape"; sin embargo, estos datos deben ser tomados en cuenta con cautela puesto que, aunque la indicación aprobada es para todos los tipos de síndrome de Cushing endógeno, ningún paciente del estudio pivotal presenta un diagnóstico diferente a la EC y solo en el estudio C1201 sobre 9 pacientes japoneses se prueba este fármaco para el SC no EC.

La aprobación de la indicación de este fármaco para todas las formas del síndrome de Cushing endógeno, a pesar del pequeño número de pacientes incluidos se basa en que el mecanismo de acción es el mismo en todas las formas de SC por lo que se asume que el fármaco será eficaz.

En cuanto a la seguridad, ketoconazol destaca por su hepatotoxicidad, metirapona por sus alteraciones gastrointestinales, hiperandrogenismo, osilodrostat por las alteraciones gastrointestinales, malestar general, alteraciones en el intervalo QT y según los datos reportados hasta la fecha mayor potencia de inducir hipocortisolismo. Todos los inhibidores de la esteroidogénesis pueden inducir hipocortisolismo requiriendo controles periódicos debido a la gravedad de sus consecuencias.

Los datos de seguridad disponibles de osilodrostat no son representativos de toda la población de pacientes con SC, ya que solo 9 pacientes de origen japonés presentan SC distinta de la EC, sin embargo, se entiende que los eventos adversos que pueden

presentar los pacientes en tratamiento con osilodrostat se deberán principalmente a la propia enfermedad de base.

### CONCLUSIÓN

Osilodrostat es un inhibidor de la síntesis de cortisol y aldosterona, autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de Cushing endógeno.

Los resultados del estudio pivotal fase III considerado para la autorización del fármaco mostraron en la semana 34 (fase de aleatorización) una respuesta completa en 86,1% pacientes del grupo de osilodrostat frente al 29,4% del grupo control, lo que demuestra la eficacia de osilodrostat en mantener los niveles de CLUM por debajo del límite superior de la normalidad y sin perder su eficacia. También se observó una mejora en los síntomas y signos asociados al síndrome de Cushing, así como en la calidad de vida y la depresión. No se dispone de datos a largo plazo, por lo que se desconoce el mantenimiento de la eficacia.

En cuanto a la seguridad, el 100% de los pacientes presentó algún evento adverso, que fueron de grado 3-4 en el 59,6% en el estudio pivotal y el 31% estuvieron relacionados con el fármaco. Los eventos adversos más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales, infecciones y molestias generales. Puede inducir insuficiencia suprarrenal, hipocortisolismo y alteraciones del intervalo QT que indica la necesidad de monitorización estrecha de estos pacientes.

El tratamiento del síndrome de Cushing no incluye, de forma habitual, el tratamiento farmacológico como primera línea, pero cuando se dan las condiciones necesarias, y teniendo en cuenta el diseño del estudio pivotal y que la mayor parte de pacientes incluidos eran pacientes pretratados, osilodrostat es una opción de tratamiento a considerar tras el fracaso o contraindicación a otras alternativas farmacológicas, balanceando los posibles eventos adversos según la situación del paciente.

### CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **ISTURISA®** (osilodrostat fosfato) para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos, limitando su utilización al tratamiento tras fracaso o contraindicación a otras alternativas farmacológicas.*

### REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Endocrinología pediátrica. Libro de Consenso de Endocrinología Pediátrica de la SEEP. Capítulo 18. Síndrome de Cushing [Internet]. [consultado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/consenso/cap18.pdf>
2. Summary Review Isturisa ® U.S. Food & Drug Administration. Silver Spring (MD): U.S. Food & Drug Administration; 2020 [consultado 26 de octubre de 2016]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/212801Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212801Orig1s000SumR.pdf)
3. EPAR Isturisa ®. [último acceso 8/06/2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/isturisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/isturisa-epar-public-assessment-report_en.pdf)
4. Fleseriu M, Pivonello R, Young J et al. Osilodrostat, a potent oral 11B-hydroxylase inhibitor: 22 week prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*. 2016; 19: 138-148.

5. Bertherat J and Guinat L. Síndrome de Cushing. *Orphanet*. [Internet] [Actualizado Septiembre 2012] [Consultado el 10/03/2020] Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=553](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=553)
6. Cuevas-Ramos D, Ting Lim DS and Fleseriu M. Update on medical treatment for Cushing's disease. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2016; 2-16.
7. Fleseriu M and Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary*. 2016; 19: 643-653.
8. Moya Crespo MJ. Afectación psiquiátrica y cognoscitiva en el síndrome de Cushing. *Npunto*, 2019 Nov; 2 (20): 59-83.
9. Braun LT, Reincke M. What is the role of medical therapy in adrenal-dependent Cushing's syndrome? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101376>.
10. IPT Pasireotida. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informacionesPublicas/docs/IPT-pasireotida-Signifor-enfermedad-Cushing.pdf?x57200> (último acceso Junio 2020).
11. Castinetti F., Guignat L., Giraud P., et al. Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014 May; 99(5): 1623-1630.
12. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price JS, Savage MO, Tabarin A & Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100:2807-2831
13. Orphan Maintenance Assessment Report. EMA. Isturisa®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/isturisa-orphan-maintenance-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/isturisa-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf) [último acceso Septiembre 2020]



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de La Rioja**

**María Isabel Sierra Torres**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario de Jaén.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Asociación Nacional de Addison y Otras Enfermedades Endocrinas, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.