

# Osilodrostat

## en síndrome de Cushing endógeno

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

### Resumen

Fernández Moriano C. Osilodrostat (Isturisa®) en síndrome de Cushing endógeno. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(455): 774-782

Osilodrostat es un nuevo inhibidor potente y selectivo de la 11 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1), enzima responsable de la etapa final de la biosíntesis de cortisol en la glándula suprarrenal, de modo que reduce los niveles de cortisol sanguíneos; además, inhibe la acción de la enzima 18-hidroxilasa (CYP11B2), reduciendo la síntesis –y los niveles– de aldosterona. El medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral (dos veces al día) del síndrome de Cushing endógeno (SCE) en adultos.

Su autorización se ha sustentado en los datos clínicos de un ensayo pivotal de fase 3 (N= 137), en el que, a la semana 34, al final de la fase de retirada aleatorizada, la administración de osilodrostat aportó una respuesta completa –niveles de cortisol libre urinario en el rango de la normalidad– en el 86% de los pacientes; esta proporción casi triplica a la de pacientes con respuesta en el brazo con placebo (29%), lo que supone una probabilidad 14 veces mayor de alcanzar la respuesta (OR= 13,7;  $p < 0,001$ ). El tiempo medio hasta la respuesta con el nuevo fármaco es de 41 días, manteniéndose la eficacia al menos hasta la semana 48 de tratamiento, cuando son respondedores dos tercios de los pacientes. También hubo 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. Por otra parte, el perfil toxicológico del fármaco, aunque clínicamente manejable con ajustes posológicos y en línea con lo descrito para otros aprobados en su indicación, es importante: todos los pacientes sufren

al menos un evento adverso y los graves se consideran relacionados con el fármaco en el 30-40% de los pacientes; la tasa de discontinuación del tratamiento es del 10%. Los eventos adversos más frecuentes son los trastornos del tracto gastrointestinal (67-68%, sobre todo náuseas y vómitos), las infecciones (67-74%) y otras reacciones adversas inespecíficas (65-79%, incluidas fatiga, edema y cefalea). Más de la mitad de los pacientes notifican casos de hipocortisolismo (52%, mayoritariamente insuficiencia suprarrenal), quizás con mayor riesgo que otros anticorticosteroides, por lo que requerirá de controles periódicos. No obstante, se entiende que el perfil de eventos adversos se deberá principalmente a la propia enfermedad de base.

En ausencia de datos a largo plazo y de comparaciones directas con otras opciones aprobadas en el SCE (ketoconazol y metirapona), a pesar de que las comparaciones indirectas apuntan a su superioridad en eficacia, el nuevo fármaco se posiciona por ahora como una opción más en la farmacoterapia del SCE, pero como alternativa tras el fracaso o contraindicación a ketoconazol o metirapona, balanceando los posibles eventos adversos según la situación del paciente. Dado que no incorpora una novedad reseñable en el plano mecanístico y que el tratamiento del síndrome de Cushing no incluye habitualmente la farmacoterapia en las primeras líneas (que serían la cirugía y la radioterapia), se comprende que osilodrostat no va a modificar sustancialmente la terapéutica estándar.

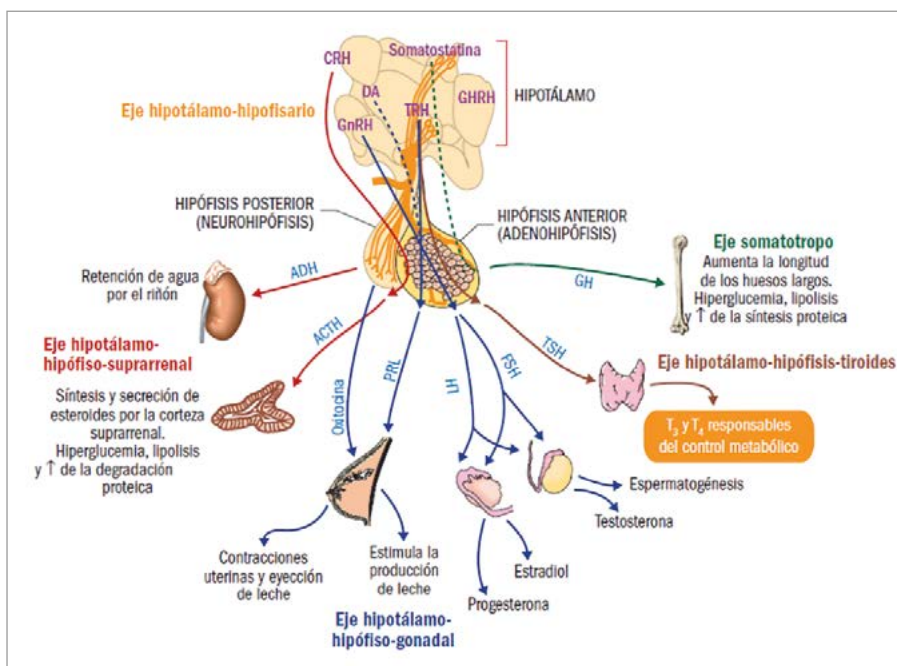
## Aspectos fisiopatológicos

En el equilibrio fisiológico de los ejes *hipotálamo-hipofisis-glándulas periféricas*, la hiperfunción patológica de las glándulas suprarrenales puede producir un aumento de la secreción de todas las hormonas generadas en la corteza de dichas glándulas. Desde un punto de vista clínico, los trastornos más importantes son los debidos al aumento de la secreción de glucocorticoides y su prolongación en el tiempo, englobadas bajo el término **síndrome de Cushing (SC)**. Este comprende una variedad de patologías hormonales cuyas causas pueden ser tanto de origen endógeno –secreción incrementada de ACTH por la hipófisis o bien un aumento excesivo de la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal– como exógeno (iatrogénico). La causa más común del SC es la de etiología iatrogénica, producida fundamentalmente por el tratamiento prolongado con prednisona u otros glucocorticoides.

Por su parte, el **síndrome de Cushing endógeno (SCE)** es una patología grave que cursa con afectación multiorgánica como consecuencia de una hiperproducción de cortisol por las glándulas adrenales debido a una alteración del eje *hipotálamo-hipófisis-suprarrenal* (**Figura 1**). El SCE se clasifica según sea dependiente (75-80%) o independiente (20-25%) de la hormona adrenocorticotrópica o corticotropina (ACTH). En su forma ACTH-dependiente es debido a adenomas hipofisarios (80%) –en ese caso se denomina también *enfermedad de Cushing*– o a la secreción de ACTH ectópica (20%), generalmente por tumores neuroendocrinos. En su forma ACTH-independiente se debe bien a tumores adrenocorticales unilaterales, tanto benignos (adenoma adrenocortical: 60%) como malignos (carcinoma adrenocortical: 40%), o bien a una

**Figura 1.** Esquema de los ejes endocrinos. Principales hormonas hipotálamicas e hipofisarias y su función.

ACTH: hormona adrenocorticotropa; ADH: hormona antidiurética o vasopresina; CRH: hormona liberadora de corticotropina; DA: dopamina; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona de crecimiento o somatotropina; GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento; GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: tirotropina u hormona estimulante del tiroides.



hiperplasia adrenocortical bilateral. Además, el SC puede desarrollarse 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.

En conjunto, las distintas formas de SC tienen mayor incidencia en mujeres que en varones, siendo la proporción entre ambos sexos de aproximadamente 8:1. En estos casos se incrementa también la secreción de andrógenos por las suprarrenales, mientras que la de aldosterona no se incrementa. Tal aumento de los andrógenos suprarrenales en las mujeres con SC puede producir hirsutismo, acné y amenorrea. En los varones, el exceso de cortisol inhibe la esteroidogénesis testicular, lo que puede producir disminución de la libido e impotencia.

La obesidad<sup>1</sup> es el síntoma más frecuente del SC (> 90% de casos): afecta fundamentalmente al tronco, también a las vísceras, mientras que, por el contrario, disminuye el depósito de grasa en las extremidades. Es frecuente la acumulación de grasa en el cuello (cuello de búfalo) y la cara se redondea, proporcionando un *aspecto de media luna*. Los glucocorticoides en exceso tienen efectos catabólicos, con destrucción de proteínas en la mayoría de los tejidos: producen atrofia de la epidermis y estrías de color púrpura en la piel; los músculos se debilitan y hay pérdida de la masa y del tono muscular, sobre todo en las extremidades inferiores, lo que produce fatiga al realizar un esfuerzo. El sistema inmunitario se altera y aumenta la frecuencia de las infecciones oportunistas. El aumento de cortisol produce un incremento de la resorción ósea y una disminución de la formación del hueso, lo que da lugar

1 Se estimada que el 2-3% de los pacientes con diabetes de difícil control y obesidad pueden tener un SC no reconocido, es decir "hipercortisolismo subclínico".

en adultos a una mayor frecuencia de osteoporosis y de fracturas óseas. En el 75% de los pacientes se produce hipertensión, uno de los factores que antiguamente contribuía a la elevada mortalidad de los enfermos sin tratar. En un tercio de los pacientes se producen alteraciones psicológicas y psiquiátricas (depresión, cambios de humor y déficits cognitivos).

Otras manifestaciones habituales derivadas de los altos y mantenidos niveles de glucocorticoides incluyen síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia, trastornos de hipogonadismo y un estado de hipercoagulabilidad.

Centrando el foco sobre el SCE, se trata de una enfermedad rara con baja prevalencia (1 paciente/26.000 habitantes) y una incidencia anualizada en la UE de 1 caso nuevo por cada 400.000-1.400.000 habitantes, cuyo diagnóstico se produce mayoritariamente entre personas de 25 a 40 años de edad; no obstante, el diagnóstico del SC es problemático, y muchos pacientes permanecen varios años sin recibir el adecuado diagnóstico y tratamiento. Según se ha sugerido, el estado de hipercortisolemia crónica en el SCE se asocia a múltiples comorbilidades graves, y en los pacientes con la enfermedad no controlada provoca un riesgo de mortalidad 5 veces mayor, principalmente debido a complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Habida cuenta de ese riesgo incrementado de mortalidad en pacientes sin control de la patología, es fundamental el inicio precoz del tratamiento. Sea cual sea la causa de base, el manejo terapéutico de elección suele incluir como primera línea la **cirugía** – hipofisaria o suprarrenal – de resección del tumor subyacente, excepto en casos de SC debido a un carcinoma adrenal metastásico o si se desconoce la fuente de secreción de ACTH. La cirugía, como única opción curativa,

permite alcanzar tasas de remisión de entre un 60% y un 90%, si bien el seguimiento a largo plazo de los pacientes ha revelado que la recurrencia también es frecuente, alcanzando el 60% a los 10 años.

En la segunda línea de tratamiento, en quienes no se indica la cirugía o si esta no ha tenido éxito (pacientes refractarios o en recaída), se opta por la **radioterapia** o irradiación sobre la hipófisis<sup>2</sup>, la **resección bilateral de las glándulas suprarrenales** (se asocia a veces con insuficiencia adrenal primaria potencialmente mortal y otros eventos adversos como hipercortisolismo paradójico o desarrollo de tumores corticotróficos agresivos) y la **farmacoterapia**. Esta última tiene un papel importante, dirigida a normalizar los niveles de cortisol en sangre para controlar las comorbilidades agudas severas o crónicas en caso de enfermedad residual activa; también se inicia en una proporción reseñable de pacientes como puente en el periodo de tiempo hasta que se programa la cirugía o hasta que mejora el estado clínico del paciente antes de la intervención.

Las opciones farmacológicas son diversas, pero ninguna es curativa ni hay un tratamiento estandarizado en el abordaje del SCE a nivel global. Se han establecido dos tipos de estrategias farmacoterapéuticas: una de “bloquear y reemplazar” con la que se reduce el cortisol circulante a niveles mínimamente detectables y se agrega una terapia de reemplazo de glucocorticoides (evitando dosis suprafisiológicas); y otra estrategia de “normalización”, dirigida a lograr el eucortisolismo. Los distintos fármacos disponibles se clasifican según el lugar de acción: **fármacos con acción central** (hipófisis) o antitumoral, **inhibidores de la esteroidogénesis** y antagonistas de receptores de glucocorticoides; de este último grupo no hay ningún fármaco autorizado en España por el momento.

Entre los inhibidores de enzimas implicadas en la esteroidogénesis que en la UE tienen indicación aprobada en SCE se hallan el **ketoconazol** (no comercializado en España con esta indicación) y la metirapona. Ketoconazol es un inhibidor no selectivo de varias enzimas del citocromo P450 en las glándulas adrenales y puede usarse en todos los tipos de SC, extremando las precauciones por su alto riesgo de hepatotoxicidad (motivo por el cual fue retirado del mercado como antifúngico), de interacciones con otros fármacos (por el carácter inespecífico de su efecto inhibidor enzimático) y su escaso margen posológico. Con independencia de dosis y duración del tratamiento, ha probado su capacidad para normalizar los niveles de cortisol libre en orina, y estudios retrospectivos han reportado tasas de respuesta cercanas del 49% con ketoconazol (tanto como tratamiento pre-quirúrgico como en pacientes no candidatos a cirugía o refractarios a esta), que se prolonga hasta por 127 meses (Castinetti *et al.*, 2014). No obstante, se asocia con elevadas tasas de suspensión de tratamiento por intolerancia (21%), por falta de eficacia (27%) o por elevación de enzimas hepáticas (16%).

Por otro lado, **metirapona** induce una respuesta rápida que permite alcanzar los niveles sanguíneos de cortisol deseados en un par de semanas, y se relaciona con tasas de control de la enfermedad variables con su uso a largo plazo (> 6 meses), entre 64% y 94%. En estudios retrospectivos, un tratamiento durante una media de 8 meses permitió un control de la secreción de cortisol del 43-76% (variable según el parámetro concreto analizado. Si bien tiene un menor efecto sobre los niveles de testosterona en comparación con ketoconazol, su principal riesgo se asocia a la incidencia de eventos adversos gastrointestinales (se recomienda su toma con leche o con alimentos) y dermatológicos (hirsutismo).

2 La radioterapia puede requerir varios años para ser efectiva. En ese lapso de tiempo, se requiere que los pacientes reciban farmacoterapia.

Fuera de indicación –off label– en ciertos casos de SCE severo se usan por su efecto inhibidor de la esteroidogénesis otros fármacos como:

- Mitotano (autorizado para pacientes con carcinoma adrenocortical): tiene un potente efecto adrenolítico, pero su inicio de acción es lento y su vida media muy prolongada (18-159 días) por su acumulación en reservas lipídicas; tiene además frecuentes efectos secundarios (neurológicos, gastrointestinales y hepatotoxicidad) y un estrecho margen terapéutico, precisando la monitorización de los niveles plasmáticos. El riesgo de hipercolesterolemia con su uso limita su potencial terapéutico en SCE no maligno.
- Etomidato: fármaco sedante que se emplea por vía intravenosa con el fin de controlar el hipercortisolismo en ciertos casos de urgencia (antes o durante la cirugía de glándulas

adrenales) cuando no se puede emplear la vía oral. Requiere un estrecho control multidisciplinar a nivel hospitalario.

- Cabergolina: agonista dopaminérgico que se emplea por la reducción observada en los niveles de cortisol urinario en pacientes que tienen tumores con altos niveles de expresión de receptores D2.

Entre los fármacos de acción central solo se dispone de **pasireótida**, que no incluye todas las indicaciones de SCE, sino solo la *enfermedad de Cushing* (por adenoma hipofisario) en los que la cirugía ha fracasado o no es una opción. Se trata de un agonista de acción central que tiene un favorable régimen posológico –una sola administración intramuscular mensual– pero conlleva un alto riesgo de hiperglucemia. En el estudio clínico pivotal permitió el control de la enfermedad en el 41% de los pacientes tras un tra-

tamiento medio de 68 semanas; indujo también una mejora en signos físicos y clínicos y en calidad de vida, pero casi el 19% de los pacientes abandonó el tratamiento por falta de eficacia. Por su mecanismo de acción (es un tratamiento etiológico al reducir el exceso de secreción de ACTH por la hipófisis) no puede usarse en pacientes con SC de etiología independiente de ACTH.

En definitiva, a la vista de lo anterior, se puede comprender que existe la necesidad no cubierta de nuevas terapias farmacológicas que permitan un mejor control de la enfermedad. Además de ello, en todos los pacientes puede ser necesario la complementación del abordaje con programas educativos multidisciplinarios, incluyendo las terapias cognitivo-conductuales, que hagan copartícipe al paciente de su estado de salud y le permitan mejorar su calidad de vida.

## Acción y mecanismo

Osilodrostat es un nuevo fármaco anticorticosteroide que actúa como inhibidor potente y selectivo de la 11 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1), enzima responsable de la etapa final de la biosíntesis de cortisol en la glándula suprarrenal; reduce así los niveles de cortisol sanguíneos. Además, inhibe la acción de la enzima 18-hidroxilasa (CYP11B2), bloqueando también la síntesis de aldosterona. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral del síndrome de Cushing endógeno en adultos. Por su efecto farmacológico –reducción de la producción de cortisol– se espera que sea efectivo en todos los tipos de síndrome de Cushing endógeno.

Se ha probado que la inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxilasa se asocia con la

acumulación de precursores como 11-desoxicortisol y la aceleración de la biosíntesis suprarrenal, incluyendo la de andrógenos. Hay que tener en cuenta que, en el síndrome 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.

En estudios *in vitro* con cultivos celulares que específicamente sobreexpresaban la enzima 11 $\beta$ -hidroxilasa humana y su actividad enzimática, los valores de la concentración inhibitoria CI50 para osilodrostat estaban en el rango nanomolar (2,5-3,2 nM), lo que supone niveles varios cientos de veces menores que su concentración clínicamente relevante (la Cmax en

dosis terapéuticas con el fármaco era de 1  $\mu$ M). Si bien osilodrostat fue inicialmente diseñado como un inhibidor de CYP11B2, los estudios preclínicos también permitieron probar que el valor de CI50 para la síntesis de aldosterona (esto es, su capacidad de inhibir la actividad de CYP11B2) está en el mismo rango que para la inhibición de la síntesis de cortisol por CYP11B1 (1,8 nM y 3,2 nM, respectivamente) (EMA, 2019).

## Aspectos moleculares

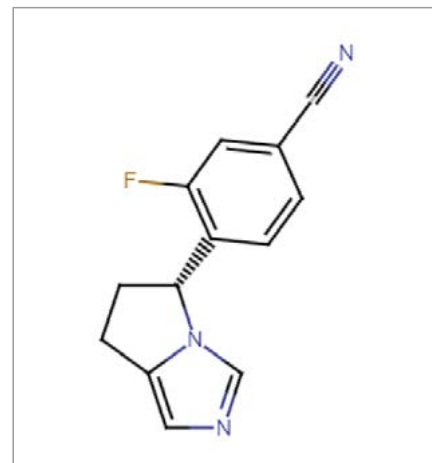
El nuevo fármaco, que se presenta en su forma de sal de fosfato, tiene como nombre químico el de (5R)-5-(4-ciano-2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H pirrolo[1,2-c]imidazol dihidrogenofosfato, que se corresponde con la fórmula  $C_{13}H_{11}FN_3(H_2PO_4)$  y con un peso molecular de 325,2 g/mol. El principio activo es un polvo de color blanco con alta solubilidad en agua y en tampones acuosos, menos soluble en solventes orgánicos; tiene un carácter cristalino, anhidro y no higroscópico, y se presenta como conglomerados/agregados con un tamaño de partícula consistente.

La molécula (**Figura 2**) presenta estereoisomería por la presencia de un centro quiral, si bien el proceso de síntesis asegura la pureza del enantiómero (R).

Se trata de una versión fluorada del candidato experimental (R)-fadrozol, investigado para el tratamiento del cáncer de mama. Dicho fármaco fue el primero que demostró una capacidad de inhibición del enzima CYP11B1, dado que el diseño de inhibidores selectivos de esta enzima se había visto dificultado hasta hacía poco por la escasa información estructural disponible de la misma y por la alta homología de su secuencia de aminoácidos (93%) con la enzima productora de aldosterona CYP11B2. Se ha postulado que la inhibición enzimática se produce por la coordinación de la molécula de osilodrostat con el hierro del grupo hemo, y que la enzima CYP11B1 puede tener preferencia por las conformaciones (S) de sus inhibidores, de modo

que esto abre la puerta al diseño de fármacos más selectivos en el tratamiento del síndrome de Cushing (Brixius-Anderko *et al.*, 2018).

**Figura 2.** Estructura química de osilodrostat.



## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de osilodrostat en su indicación y dosis autorizadas (2 mg/12 h<sup>3</sup>, ajustable progresivamente según respuesta individual hasta una dosis habitual de mantenimiento en torno a 2-7 mg/12 h) han sido adecuadamente contrastadas en un ensayo pivotal prospectivo de fase 3 (**estudio LINC 3** o C2301), con un diseño multicéntrico y dividido en 3 fases: un tratamiento abierto de 26 semanas con el fármaco seguido de una retirada aleatorizada<sup>4</sup> y doble ciega de 8 semanas en que los pacientes fueron asignados al azar (1:1) a osilodrostat o a placebo, y un periodo final abierto de tratamiento con osilodrostat hasta un máximo de 72 semanas.

Se incluyeron al inicio un total de 137 pacientes adultos con confirmación de síndrome de Cushing endógeno (origen hipofisario del exceso de

ACTH) y un valor de cortisol urinario libre medio (CUL) por encima de 1,5 veces el límite superior de normalidad (LSN) de 138 nmol/24 h. Solo se enrolaron pacientes recién diagnosticados y no candidatos a cirugía. Por el contrario, se excluyeron pacientes con compresión del quiasma óptico, síndrome de Cushing por otra enfermedad hereditaria o debido a secreción ectópica de ACTH, con insuficiencia renal o hepática moderada o grave y/o con enfermedades cardiovasculares severas.

Entre sus características demográficas basales, destacan las siguientes: una edad media de 41,2 años (solo 7 pacientes con  $\geq 65$  años), una mayoría de mujeres (77%), una amplia proporción había recibido como tratamiento previo cirugía de hipófisis (88%) y farmacoterapia (75%), y una gran par-

te presentaba comorbilidades como hipertensión (68%), obesidad (30%), osteoporosis (28%) o diabetes (22%). Los valores basales de CUL fueron una media de 1.006 nmol/24 h y una mediana de 476 nmol/24 h.

Los investigadores consideraron como variable principal de eficacia la comparación del efecto de la continuación con osilodrostat y con placebo en la proporción de pacientes respondedores completos al final de la fase de retirada aleatorizada (semana 34), definiéndose la *respuesta completa* como un valor de CUL menor o igual al LSN y considerando como no respondedores a los pacientes que requirieron aumentos de dosis o interrupciones de tratamiento. Solo pasaron a la fase de retirada aleatorizada 71 pacientes de los 118 posibles (19 ya habían abandonado el estudio antes

4 En el primer periodo los pacientes recibieron la dosis inicial de 2 mg/12 h, ajustable según tolerabilidad y respuesta clínica en las 12 primeras semanas. Solo se aleatorizaron al periodo de retirada aquellos pacientes que no tuvieron aumentos de dosis entre las semanas 12 y 24 y con niveles normales de cortisol en orina a la semana 24.

3 En pacientes asiáticos debe usarse una dosis de inicio de 1 mg/12 h.



de la semana 26); quienes no fueron elegibles para la aleatorización (n= 47) continuaron tratamiento abierto con el fármaco. Como variable secundaria principal se valoró la tasa de respuesta completa a la semana 24.

Los principales resultados del análisis de eficacia *por intención de tratar* se reflejan en la **Tabla 1** (Pivonello *et al.*, 2020), según los cuales se alcanzaron los objetivos con el nuevo tratamiento. Respecto al inicio, los

niveles de CUL medio se redujeron en un -84% a la semana 12 de tratamiento (hasta 62,5 nmol/24 h) y hasta el -88% en la semana 48 del estudio (63,3 nmol/24 h).

**Tabla 1.** Principales resultados de eficacia de osilodrostat en el estudio LINC 3 en pacientes con síndrome de Cushing endógeno.

Brazo de tratamiento	Osilodrostat (n= 36)	Placebo (n= 34)
VARIABLE PRINCIPAL		
Proporción de pacientes respondedores* al final del periodo de retirada aleatorizado (semana 34) – n (%) (IC <sub>95%</sub> )	31 (86,1%) (70,5-95,3)	10 (29,4%) (15,1-47,5)
Diferencia entre las tasas de respuesta (razón de probabilidad: odds ratio)	13,7 (3,7-53,4) p < 0,001	
VARIABLES SECUNDARIAS – SOBRE EL CONJUNTO TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS (N= 137)		
Proporción de pacientes respondedores en la semana 24 y sin aumento de dosis después de la semana 12 – n (%) (IC <sub>95%</sub> )	72 (52,6%) (43,9-61,1)	
Tasa de respuesta completa en la semana 24 – n (%) (IC <sub>95%</sub> )	93 (67,9%) (59,4-75,6)	
Tasa de respuesta completa en la semana 48 – n (%) (IC <sub>95%</sub> )	91 (66,4%) (57,9-74,3)	
Tiempo medio hasta la respuesta terapéutica	41 días	

\* Se consideró que había *respuesta terapéutica* completa cuando el valor de CUL era menor o igual al LSN; se consideraron no respondedores aquellos pacientes que requirieron aumentos de dosis o interrupciones de tratamiento.

CUL: cortisol urinario libre medio; LSN: límite superior de la normalidad.

De modo interesante, el tratamiento con osilodrostat determinó mejoras en los parámetros cardiovasculares y metabólicos. Una mayoría de pacientes (hasta un 86%) mostró mejoría en al menos una característica física asociada con la enfermedad de Cushing a la semana 48. Así, por ejemplo, la presión arterial media se redujo en aproximadamente un 7% respecto al inicio, tanto la sistólica (desde 132 hasta 122 mmHg) como la diastólica (desde 85 hasta 79 mmHg); y hubo reducciones importantes del peso corporal (casi un 5%, desde 80,8 kg de media hasta 75,5 kg) y del nivel de hemoglobina glicosilada (reducción de un -5,4%, desde 6,0% hasta 5,6%). También se observó una mejoría respecto al valor basal en los resultados notificados por el paciente: +14,1 puntos a la semana 48 (desde 42,2 a 58,3 puntos) en la puntuación media total del cuestionario de *calidad de vida de Cushing* o CushingQoL, con mejorías en la puntuación de la diferencia importante mínima (relativa a puntuación total, la subescala de problemas físicos y subescala de

temas psicosociales); también mejoró sustancialmente el índice de utilidad EQ-5D y el BDI-II (depresión).

Cabe destacar que otros dos pequeños **estudios** de fase 2 –estudios C2201 y C1201– han servido de **sopORTE** para la aprobación de osilodrostat. En el primero de ellos se incluyeron inicialmente 12 pacientes, 19 pacientes en una segunda parte, y 16 pacientes en el periodo de extensión. Al día 70 se verificó respuesta parcial (CUL > LSN, pero reducción de al menos el 50% de los niveles basales) en todos los pacientes tratados con el fármaco, y respuesta completa en 2 de cada 3 pacientes, con un tiempo medio de respuesta de 34 días. Esos buenos niveles de respuesta se mantuvieron en la segunda parte, con un 84% y un 79% de respuestas completas a la semana 10 y 22, respectivamente; en la fase de extensión, todos los pacientes mantenían una respuesta tras 31 meses de tratamiento (88% respuestas completas). Por otra parte, el segundo de los estudios incluyó a 9 pacientes adultos japone-

ses con síndrome de Cushing de causa no hipofisaria. Tras 12 semanas de un periodo de ajuste de dosis, se observó una respuesta terapéutica completa en 6 pacientes (67%) y una respuesta parcial en otro paciente adicional (11%). La duración media del tratamiento en este estudio fue de 24 semanas, y la exposición a largo plazo fue limitada.

Finalmente, en términos de **seguridad**, los datos clínicos fundamentales derivan del estudio pivotal y del de soporte C2201 (un total de 134 pacientes, de los que 107 han recibido osilodrostat más de 12 meses). Es preciso subrayar que todos los pacientes tratados experimentaron algún evento adverso, la gran mayoría (93-95%) relacionados con el fármaco. De los que se consideraron graves (57-63% de grado 3 o 4), entre el 30-40% estuvieron relacionados con el fármaco, lo que supuso tasas de discontinuación por el tratamiento de casi el 10%; en el 77% de los pacientes los eventos adversos llevaron a ajustes posológicos (interrupción o modificación de dosis).

Las reacciones adversas más comúnmente notificados con el uso de osilodrostat han sido: hipocortisolismo<sup>5</sup> (51%, destacando insuficiencia suprarrenal en un 28%), náuseas (42%), fatiga (29-44%), edema (21%), vómitos (22%) y cefalea (34%); también fueron muy frecuentes los aumentos anormales y reversibles de hormonas –testosterona (en mujeres) y corticotropina– en sangre (42%), conse-

cuencia del propio mecanismo de acción anticorticoide del fármaco que conlleva la acumulación de precursores esteroideos, y que se asocia con manifestaciones como hipopotasemia, hipertensión y acné. Las principales causas de suspensión o ajuste posológico del tratamiento fueron insuficiencia suprarrenal (25%), déficit de corticoides (18%), náuseas (15%), fatiga (12%) y astenia (9,5%). Se ha

advertido también del potencial riesgo de prolongación del intervalo QT con osilodrostat, que debe monitorizarse mediante electrocardiograma, y tampoco se ha excluido la relación entre el fármaco y el aumento de tamaño de tumores corticotróficos (EMA, 2019; AEMPS, 2022).

## Aspectos innovadores

Osilodrostat es un nuevo inhibidor potente y selectivo de la 11 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B1), enzima responsable de la etapa final de la biosíntesis de cortisol en la glándula suprarrenal, de modo que reduce los niveles de cortisol sanguíneos; además, inhibe la acción de la enzima 18-hidroxilasa (CYP11B2), reduciendo también la síntesis –y los niveles– de aldosterona. El medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral (dos veces al día) del síndrome de Cushing endógeno (SCE) en adultos. *A priori* incorpora selectividad sobre una diana terapéutica implicada en la síntesis de cortisol (la 11 $\beta$ -hidroxilasa), pero su efecto como inhibidor de la esteroidogénesis es compartido por ketoconazol y metirapona<sup>6</sup>.

Su autorización se ha sustentado en los datos clínicos de un ensayo pivotal de fase 3 (N= 137), con un diseño en tres fases, en que la segunda fue de retirada con diseño aleatorizado y doble ciego, siendo la primera y última fases de tratamiento abierto. A la semana 34, al final de la fase de aleatorización, la administración de osilodrostat aportó una respuesta completa en el 86% de los pacientes, una proporción que casi triplica a la de pacientes con respuesta en el

brazo control con placebo (29%), lo que supone una probabilidad 14 veces mayor de alcanzar la respuesta (OR= 13,7;  $p < 0,001$ ). El tiempo medio hasta la respuesta con el nuevo fármaco es de 41 días. A la semana 24, antes de iniciar la aleatorización, el tratamiento con el fármaco había aportado una respuesta del 53%, que asciende hasta niveles del 66% tras 48 semanas, cuando se verifica un descenso del 88% en los niveles de cortisol urinario libre medio respecto al estado basal. De modo interesante, también hubo 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.

Pese a que la respuesta es una variable subrogada definida por parámetros bioquímicos (niveles de cortisol urinario libre medio por debajo del límite superior del intervalo normal), se acepta que menores niveles de cortisol libre son indicativos de una mejor evolución clínica. El alto valor de respuesta en el grupo control se podría explicar por el corto periodo de estudio y porque todos los pacientes habían recibido tratamiento con osilodrostat antes de la aleatorización, pudiéndose mantener sus efectos aun

después de haber finalizado el tratamiento.

Por otra parte, el perfil toxicológico del fármaco, aunque clínicamente manejable con ajustes posológicos y en línea con lo descrito para otros fármacos aprobados en la indicación, es importante: la práctica totalidad de pacientes sufre un evento adverso y los graves se consideran relacionados con el fármaco en el 30-40% de los pacientes. Sobresalen por su frecuencia los trastornos del tracto gastrointestinal (67-68%, sobre todo náuseas y vómitos), las infecciones (67-74%) y otras reacciones adversas inespecíficas (65-79%, incluidas fatiga, edema y cefalea). En más de la mitad de pacientes se notifican casos de hipocortisolismo (52%, mayoritariamente insuficiencia suprarrenal), relacionado con su propio mecanismo de acción y quizás con mayor riesgo que otros anticorticosteroides, por lo que requerirá de controles periódicos. Algunas de las reacciones adversas citadas, en mayor medida la insuficiencia suprarrenal, el déficit de corticoides y las náuseas, motivan una tasa no desdeñable de discontinuación del tratamiento (10%). Se entiende que el perfil de eventos adversos que pueden presentar los pacientes tratados con

5 La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat es la causa de los eventos relacionados con el hipocortisolismo, como son el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, que se mantienen por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal). Los síntomas más comunes relacionados con el hipocortisolismo fueron náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo.

6 Ketoconazol inhibe principalmente la actividad de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa, pero también inhibe, como metirapona, los pasos de 11-hidroxilación.

osilodrostat se deberán principalmente a la propia enfermedad de base.

Para el posicionamiento del nuevo fármaco, no se dispone, como sería deseable, de comparaciones directas con otras opciones aprobadas en el SCE (ketoconazol y metirapona). Las comparaciones indirectas, de robustez limitada, apuntan a una superioridad en eficacia de osilodrostat frente a sus alternativas: mientras que con ketoconazol y metirapona las tasas de respuesta rondan el 50%, con el nuevo fármaco son superiores al 80% (ningún paciente abandona el tratamiento por falta de eficacia); además, osilodrostat mejora en mayor medida signos clínicos relacionados, como diabetes o hipertensión. Es preciso recordar, de igual modo, que pasireótida –mejora los signos clínicos y físicos, pero aporta tasas de respuesta menores ( $\approx 44\%$ )– solo está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Cushing, mientras que osilodrostat puede usarse para todo el síndrome de Cushing endógeno. Si bien estos datos deben tomarse con cautela: ningún paciente del estudio pivotal tenía un diagnóstico distinto al de

enfermedad de Cushing, pero por su efecto farmacológico se espera que sea efectivo y se ha extrapolado su indicación en todos los tipos de SCE.

En el manejo estándar de los pacientes con SCE, la primera y única opción curativa es la cirugía, y en segunda línea, se recurre a la radioterapia. El tratamiento con fármacos solo se considera de forma previa la cirugía para reducir el tamaño del tumor, controlar los efectos de la enfermedad hasta que la radioterapia sea eficaz, o bien cuando el paciente no es candidato o es refractario a las líneas de tratamiento anteriores (cirugía y radioterapia); de hecho, en el estudio pivotal del nuevo fármaco solo se enrolaron pacientes recién diagnosticados y no candidatos a cirugía.

Los datos a largo plazo hasta ahora disponibles con osilodrostat ( $> 1$  año) son muy limitados, y aunque sugieren una tendencia al mantenimiento de la eficacia con el tiempo, se requieren estudios de extensión –ahora en marcha– que aporten certidumbre al respecto. Además, una mayoría de pacientes del estudio pivotal (75%) había

recibido farmacoterapia previamente (ketoconazol, metirapona, pasireótida, cabergolina), lo que limita las conclusiones sobre su uso en como primera opción del tratamiento farmacológico. Por todo ello, osilodrostat se posiciona por ahora como una opción más en la farmacoterapia del SCE, pero como alternativa tras el fracaso o contraindicación a ketoconazol o metirapona (así ha sido financiado en España), balanceando los posibles eventos adversos según la situación del paciente. Los tres fármacos tienen un inicio de acción rápido, lo que facilita su uso en casos graves o complicaciones agudas. En definitiva, sin incorporar una novedad reseñable en el plano mecanístico, se comprende que osilodrostat no va a modificar sustancialmente la terapéutica estándar.



# Valoración

## Osilodrostat

▼ **Isturisa®** (*Recordati Rare Diseases*)

**Grupo Terapéutico (ATC):** H02CA02. PREPARADOS CONTRA LAS HORMONAS ADRENALES. ANTICORTICOSTEROIDES.

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos.

### SIN INNOVACIÓN (\*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

## Bibliografía

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica Isturisa® (osilodrostat). 2020.

Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191407001/FT\\_1191407001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191407001/FT_1191407001.pdf).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de osilodrostat (Isturisa®) en síndrome de Cushing endógeno. IPT 47/2022. V1. 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-osilodrostat-isturisa-en-sindrome-de-cushing-endogeno/>.

**Brixius-Anderko S, Scott EE.** Structure of human cortisol-producing cytochrome P450 11B1 bound to the breast cancer drug fadrozole provides insights for drug design. *J Biol Chem.* 2019; 294(2): 453-60. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006214.

**Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D et al.**

Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5): 1623-30. DOI: 10.1210/jc.2013-3628.

**European Medicines Agency (EMA).** Isturisa®. European Public

Assessment Report (EPAR). 2019. EMA/653461/2019. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/isturisa-epar-public-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/isturisa-epar-public-assessment-report_.pdf).

**Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J,**

**Shimatsu A et al.** Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomized withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(9): 748-61. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30240-0.