

PRIMA APPROVAZIONE PER OSILODROSTAT NELLA SINDROME DI CUSHING IN EUROPA

Coordinatore
 Vincenzo Toscano
Editors
 Marco Caputo & Renato Cozzi

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo nei confronti di osilodrostat per il trattamento della sindrome di Cushing negli adulti. Si tratta della prima autorizzazione all'immissione in commercio per questo farmaco nel mondo.

La sindrome di Cushing è una condizione rara, caratterizzata da un quadro di ipercortisolismo cronico, associato con significativa morbilità, aumento di mortalità e riduzione della qualità di vita. La chirurgia ipofisaria è il trattamento di prima linea raccomandato per la maggior parte dei pazienti affetti da questa malattia, ma in alcuni casi non ottiene la remissione del quadro e si rendono quindi necessari trattamenti di seconda linea. Le terapie farmacologiche finora disponibili sono efficaci solo in una minoranza di casi.

Osilodrostat è un **inibitore orale** della sintesi del cortisolo, che permette di controllare o normalizzare gli elevati livelli di cortisolo inibendo in maniera specifica l'**enzima 11β-idrossilasi**, responsabile della tappa finale della biosintesi di cortisolo a livello delle ghiandole surrenaliche.

Il suo meccanismo d'azione è simile a quello del metirapone, un farmaco già utilizzato da tempo per il trattamento della sindrome di Cushing. Rispetto a metirapone, osilodrostat ha un'emivita plasmatica più lunga e un effetto inibitorio più potente a carico della 11β-idrossilasi, e deve essere somministrato due volte al giorno (rispetto alle quattro necessarie per metirapone).

Osilodrostat **verrà quindi reso disponibile in Europa in compresse** rivestite con film **da 1, 5 e 10 mg**, e sarà distribuito **con il nome Isturisa**. Questo farmaco è stato sviluppato da Novartis, ma Recordati ne ha acquisito i diritti a livello mondiale (come quelli di pasireotide).

Gli **effetti collaterali** più frequenti descritti per osilodrostat sono disturbi gastro-enterici, astenia, cefalea ed edema. Il più comune evento avverso è l'insufficienza surrenalica. Per questo il CHMP consiglia "l'instaurazione e la supervisione di questa terapia da parte di medici con esperienza in endocrinologia o medicina interna e che abbiano a disposizione appropriate attrezzature per monitorare la risposta biochimica".

I risultati dello **studio multicentrico randomizzato in doppio cieco di fase 3 (LINC-3)** su 137 pazienti affetti da malattia di Cushing (ipercortisolismo endogeno di origine ipofisaria) in terapia con osilodrostat sono stati presentati a marzo 2019 al congresso annuale dell'*Endocrine Society*. La maggior parte dei pazienti ha sperimentato una rapida e sostenuta riduzione di cortisolo libero urinario rispetto al *placebo*, mantenendo la risposta a 34 settimane, dopo un periodo di 24 settimane in aperto e una fase di randomizzazione di 8 settimane. I pazienti inoltre hanno dimostrato un miglioramento della clinica da ipercortisolismo e della qualità della vita. Il farmaco è stato generalmente ben tollerato e non sono stati descritti effetti collaterali inaspettati.

Resta da verificare se osilodrostat manterrà l'efficacia nel lungo termine, poiché è noto che il metirapone perde di efficacia nel corso del tempo, a causa di un fenomeno di *escape* legato all'accumulo del precursore, che porta a superare il blocco enzimatico indotto dal farmaco.

Uno studio confermatario di fase 3 dalla durata di 48 settimane (LINC-4) dovrebbe essersi concluso a dicembre 2019.

Raccomandazioni dettagliate sull'utilizzo di osilodrostat verranno fornite nel foglietto illustrativo del farmaco, che sarà pubblicato nella relazione pubblica di valutazione europea e reso disponibile in tutte le lingue ufficiali dell'Unione Europea dopo che la Commissione Europea concederà ufficialmente l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco (solitamente entro 60 giorni).

Bibliografia

1. EMA. Summary of opinion1 (initial authorisation). Isturisa (osilodrostat). [EMA/545160/2019](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/EP/isturisa/isturisa-epar_public_summary_of_opinion_1).
2. Biller B, et al. OR16-2 Osilodrostat treatment in Cushing's Disease (CD): Results from a phase III, multicenter, double-blind, randomized withdrawal study (LINC 3). *J Endocr Soc* 2019, 3 suppl 1: OR16-2.
3. Efficacy and Safety Evaluation of Osilodrostat in Cushing's Disease (LINC-4). [NCT02697734](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02697734).

