

LINC 3: STUDIO DI FASE 3 SU EFFICACIA E SICUREZZA DI OSILODROSTAT NELLA M. DI CUSHING

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Premessa

Sebbene la chirurgia ipofisaria sia il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti con malattia di Cushing, nei casi di mancata remissione o di recidiva si rendono necessari trattamenti di seconda linea, in particolare le terapie farmacologiche (1). Tra queste è di recente approvazione in Europa (9 gennaio 2020) osilodrostat, un potente **inibitore orale** della sintesi del cortisolo, che permette di controllare o normalizzare gli elevati livelli di cortisolo agendo in maniera specifica sull'**enzima 11 β -idrossilasi**, responsabile della tappa finale della biosintesi di cortisolo a livello surrenalico (2). La sua efficacia era stata dimostrata in uno studio prospettico di fase 2 (LINC 2) di 22 settimane, al termine delle quali il farmaco risultava aver normalizzato le concentrazioni di cortisolo libero urinario delle 24 ore (CLU) nel 79% dei pazienti (15 su 19), con effetti collaterali (nausea, diarrea, astenia, insufficienza surrenalica) di entità lieve o moderata (3).

A luglio 2020 sono stati pubblicati i risultati dello **studio multicentrico di fase 3, randomizzato in doppio cieco** (4) che includeva pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni, con malattia di Cushing, precedentemente sottoposti a chirurgia ipofisaria o irradiazione, oppure di nuova diagnosi che avevano rifiutato o non erano candidati alla chirurgia.

Disegno dello studio

Lo studio si articolava in 4 fasi:

1. 1°-12° settimana: tutti i pazienti assumevano osilodrostat per *os*, la cui dose (1–30 mg x 2/die) veniva aggiustata ogni 2 settimane sulla base della concentrazione media di CLU e tenendo conto degli effetti collaterali;
2. 13°-24° settimana: la terapia con osilodrostat veniva continuata alla dose terapeutica determinata durante il periodo 1;
3. a partire dalla 26° settimana: i partecipanti che alla fine del periodo 2 avevano una concentrazione media di CLU normale, senza aver aumentato la dose dopo la 12° settimana, venivano randomizzati 1:1 in doppio cieco per continuare osilodrostat oppure per passare a *placebo* per 8 settimane; gli altri continuavano osilodrostat in aperto;
4. 35°-48° settimana: tutti i partecipanti assumevano osilodrostat in aperto, fino alla fine dello studio.

Obiettivo principale: efficacia di osilodrostat rispetto al *placebo* alla fine del periodo 3, cioè la percentuale di partecipanti che raggiungevano valori di CLU nella norma.

Obiettivo secondario: percentuale di partecipanti con risposta completa alla fine del periodo 2.

Efficacia

Tra i **137 pazienti arruolati** (età mediana 40 anni, *range* 19-70 anni; 106 donne = 77%), 72 (53%) avevano mantenuto una risposta completa alla 24° settimana (fine del periodo 2) senza aumento della titolazione dopo la 12° settimana e risultavano eleggibili alla randomizzazione per il periodo 3: 36 assegnati al braccio osilodrostat e 35 al *placebo* (per un paziente non si procedeva alla randomizzazione per decisione dello sperimentatore).

L'analisi dei dati, inoltre, mostra una marcata e rapida riduzione del CLU già alla 2° settimana di trattamento (vedi *Supplementary Appendix*) (5).

Alla fine del periodo 3, la percentuale di pazienti che manteneva una **risposta completa** era **maggiore nel gruppo trattato con osilodrostat** rispetto al placebo: 31/36 (86%) vs 10/35 (29%); *odds ratio* 13.7, intervallo di confidenza 95% 3.7–53.4, $p < 0.0001$.

Inoltre, considerando l'intera durata dello studio, con l'utilizzo di osilodrostat si osservavano **miglioramenti** rispetto al basale **della maggior parte dei parametri metabolici** correlati al rischio cardio-vascolare (peso, BMI, glicemia a digiuno, pressione arteriosa, colesterolo totale e LDL) e dei punteggi sulla **qualità della vita** (CushingQoL e Beck *Depression Inventory*).

Sicurezza

Gli eventi avversi più comuni erano nausea (42%), mal di testa (34%), affaticamento (28%) e insufficienza



surrenalica (28%), mentre ipopotassiemia e ipertensione arteriosa, potenzialmente correlabili ad aumento dei precursori degli ormoni surrenalici, erano riportati rispettivamente nel 13% e nel 12% dei casi.

Il 13% dei pazienti ha interrotto il trattamento per un evento avverso, più frequentemente insufficienza surrenalica (n = 4) o aumento di volume del tumore ipofisario (n = 4, di cui 2 con micro- e 2 con macro-adenoma). Su 66 pazienti in cui era possibile valutare tale parametro, si osservavano diminuzione o aumento del volume tumorale (entrambi considerati se $\geq 20\%$) in percentuali simili, sia alla 24° che alla 48° settimana (rispettivamente 29% vs 30% e 38% vs 33%), in maniera apparentemente indipendente dal fatto che il paziente avesse un micro- o un macro-adenoma.

Nella fase di estensione dello studio si è registrato un decesso per suicidio (al giorno 551), reputato non correlabile con il farmaco in studio, in un paziente con valori di CLU nella norma.

Conclusioni

Osilodrostat, somministrato due volte al giorno per os, ha ridotto la media di CLU, determinando parallelamente miglioramenti nei segni clinici di ipercortisolismo. Il farmaco è stato generalmente ben tollerato. Lo studio ha confermato l'efficacia di osilodrostat come nuova opzione di trattamento dell'ipercortisolismo endogeno.

Commento

Lo studio è interessante, poiché dimostra l'efficacia di osilodrostat dal punto di vista sia clinico (miglioramento di vari parametri metabolici e dei punteggi della qualità della vita), sia biochimico: più della metà dei pazienti normalizzava il CLU dopo 24 settimane di trattamento, e nella fase di randomizzazione il vantaggio della prosecuzione del farmaco era netto, con risposta completa nell'89% dei trattati rispetto al 29% nel gruppo in *placebo*. L'efficacia risulta ancora maggiore se si considera che la maggior parte dei pazienti (96%) raggiungeva comunque una risposta completa a un certo punto del trattamento con osilodrostat, e che il 66% dei pazienti manteneva una risposta completa per almeno 6 mesi.

Vanno tuttavia evidenziati alcuni **limiti**, sottolineati dagli stessi autori:

- mancano dati sulla popolazione anziana (> 70 anni);
- i valori di cortisolo sierico e salivare, non valutati, avrebbero potuto offrire informazioni preziose sull'effetto di osilodrostat sul ritmo circadiano del cortisolo (alterato nei pazienti con malattia di Cushing);
- alcuni farmaci assunti durante lo studio da quasi tutti i pazienti, compresi anti-ipertensivi e anti-diabetici, potrebbero aver influenzato alcuni miglioramenti clinici.

D'altra parte, lo studio ha mostrato un buon profilo di sicurezza del farmaco, con pochi eventi avversi gravi e un basso tasso di interruzione del trattamento per tossicità (13%). Tuttavia, è necessario un attento **monitoraggio per evitare il rischio di iposurrenalismo** (che può essere potenzialmente fatale), intervenendo in tal caso con aggiustamenti della dose e/o supplementazione con corticosteroidi, come avviene con altri inibitori della steroidogenesi già in uso nella pratica clinica (metirapone e chetoconazolo).

Infine, poiché non è ancora stabilito l'effetto di osilodrostat sul tumore ipofisario, è indispensabile **proseguire il follow-up con RM ipofisi e ACTH, anche se l'ipercortisolismo appare ben controllato**.

In **conclusione**, non solo osilodrostat si è dimostrato un trattamento efficace per la malattia di Cushing con un **rapporto rischio/beneficio favorevole**, ma la somministrazione orale due volte al giorno, il buon profilo di sicurezza e l'azione potente e rapida sono elementi da tenere in considerazione soprattutto nei pazienti con malattia grave e/o che richiedono un rapido miglioramento delle comorbidità legate all'ipercortisolismo e nell'ottica di fornire al paziente una terapia di facile aderenza.

Bibliografia

1. Pivonello R, et al. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev* [2015, 36: 385–486](#).
2. Tresoldi A. Prima approvazione per Osilodrostat nella sindrome di Cushing in Europa. *AME News Farmaci* [2/2020](#).
3. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, et al. Osilodrostat, a potent oral 11 β -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, phase II study in Cushing's disease. *Pituitary* [2016, 19: 138–48](#).
4. Pivonello R, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2020, 8: 748–61](#).
5. Pivonello R, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020, 8: 748–61. Supplementary appendix.