Osilodrostat para el síndrome de Cushing endógeno

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°7

Fecha de realización: 19 de Octubre de 2022

Fecha de última actualización: 19 de Octubre de 2022

Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de osilodrostat por parte de las agencias regulatorias relevadas para el tratamiento de personas adultas con síndrome de Cushing endógeno con enfermedad recurrente o persistente, se basa en ensayos clínicos frente a placebo con un bajo número de pacientes y corto seguimiento. El cuerpo de la evidencia mostraría que el uso de osilodrostat podría normalizar los valores de cortisol libre urinario y mejorar la calidad de vida de forma importante frente a placebo al mediano plazo. Sin embargo, estos estudios mostrarían una elevada incidencia de eventos adversos y de discontinuación del tratamiento por eventos adversos. La seguridad y eficacia frente a otras opciones terapéuticas disponibles no pudo ser establecida debido a que solo se hallaron estudios que comparan osilodrostat contra placebo.

Las agencias regulatorias relevadas han autorizado recientemente la comercialización, junto con la designación de medicamento huérfano y vigilancia adicional. No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina que mencionen la tecnología en la indicación evaluada, mientras que una recomendación internacional la menciona como una opción entre otras alternativas. Agencias de Reino Unido y Canadá no hay evaluado su cobertura hasta el momento, y en España su cobertura se haya limitada al tratamiento del síndrome de Cushing endógeno que ha fracasado o tiene contraindicación a otras alternativas farmacológicas. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque el costo del fármaco es muy elevado.

GRUPO DE TRABAJO

Autores: Lucas González

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing endógeno es un trastorno endocrino severo y multiorgánico causado por la hiperproducción de cortisol por parte de las glándulas adrenales.(1)(2)

Las manifestaciones clínicas más habituales 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.(1–3) Debido a las complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas, los pacientes mal controlados o sin tratamiento presentan un incremento en la mortalidad.

El manejo terapéutico puede incluir cirugía hipofisaria o suprarrenal, tratamiento médico y/o radioterapia. La cirugía es la terapia 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. La segunda línea terapéutica es la irradiación sobre la hipófisis, la suprarrenalectomía bilateral y el tratamiento farmacológico (inhibidores de la enzima adrenal, etomidato, antagonistas de los receptores de glucocorticoides).(1–3) Algunos de los fármacos mencionados no tienen autorización de comercialización del país aún.

TECNOLOGÍA

Osilodrostat (Isturisa®) es un inhibidor de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1), enzima responsable de la etapa final de la biosíntesis de cortisol en la glándula suprarrenal.(4,5)

Se encuentra autorizado desde el año 2020 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*), bajo designación de medicación huérfana y vigilancia adicional, como monoterapia para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno. En el caso de FDA aclara que la autorización rige para quienes la cirugía hipofisaria no es una opción o no ha sido curativa. (4,5)

La dosis de inicio recomendada 2 mg por vía oral dos veces al día, ajustándose gradualmente en incrementos de 1 a 2 mg dos veces al día, con una frecuencia no superior a cada 2 semanas, según la tasa de cambios de cortisol, la tolerabilidad individual y la mejora de los signos y síntomas. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada. Si se toleran 10 mg dos veces al día y los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas siguen estando por encima del límite normal superior, se puede aumentar en 5 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis de mantenimiento, puede ser de 2 a 7 mg dos veces al día a un máximo de 30 mg dos veces al día, sin embargo, la dosificación es individualizada y determinada por titulación basada en los niveles de cortisol y los signos y síntomas. También se recomienda

corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de iniciar el tratamiento, como obtener un ECG inicial y de control luego de instaurado el tratamiento.(4,5)

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de osilodrostat para el tratamiento de adultos con síndrome de Cushing endógeno.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 19 de octubre de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (osilodrostat [Supplementary Concept] OR Isturisa [tiab] OR LCI699 [tiab]) AND (“Cushing Syndrome” [MESH] OR “Cushing Syndrome” [tiab] OR Hypercortisolism [tiab]).

EVIDENCIA CLÍNICA

Se hallaron dos ensayos clínicos publicado para osilodrostat para el tratamiento de adultos con síndrome de Cushing endógeno. También se identificaron cinco estudios en curso sin resultados publicados.(6)

Gadelha y col. publicaron en el año 2022 un ensayo clínico que evaluó la eficacia y seguridad de la utilización de osilodrostat en el tratamiento de síndrome de Cushing (estudio denominado LINC 4; NCT02697734).(7) Fueron seleccionados pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Cushing recurrente o persistente, con antecedentes de cirugía hipofisaria y/o irradiación o enfermedad de novo (candidatos no quirúrgicos), y un valor de cortisol libre urinario medio (CLUm) superior a 1,3 veces el límite superior de la normalidad (n=73). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a osilodrostat o placebo durante 12 semanas, y un periodo subsiguiente abierto donde todos los pacientes recibieron con osilodrostat que podría llegar hasta la semana 48 de tratamiento. El desenlace principal del estudio fue la proporción de pacientes aleatorizados con CLUm normal en la semana 12,

mientras que el secundario fue la proporción que lo logró en la semana 36. A la semana 12 fue superior el porcentaje de pacientes que lograron normalizar el CLUm (77% frente al 8%; OR:43,4; IC 95%: 7,1 a 343,2; p<0,01). Los resultados observados fueron independientes del uso o no de radioterapia hipofisaria previa. A la semana 36 (después de 24 semanas de tratamiento abierto con osilodrostat para toda la población enrolada) el 80,8 % (IC 95%: 69,9 a 89,1) lograron alcanzar una concentración de CLUm por debajo del límite de normal. El 100% de los pacientes incluidos reportaron eventos adversos durante las etapas del estudio. No existieron diferencias en los eventos adversos clasificados como severos (grado 3 o 4) entre ambas ramas de tratamiento (20,8% versus 20% de los casos), mientras que un solo paciente discontinuó el tratamiento debido a los eventos adversos. Se observó una mejoría en calidad de vida a medida a través del cuestionario especifico CushingQoL similar en ambos grupos de tratamiento.

Pivonello y col. publicaron en el año 2020 un estudio prospectivo con un diseño de retirada aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de la utilización de osilodrostat en el tratamiento de síndrome de Cushing (estudio denominado LINC 3; NCT02180217).(8) Fueron seleccionados pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad de Cushing recurrente o persistente y un valor de CLUm (a partir de 3 muestras de orina de 24 horas) superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad, donde los recién diagnosticados no debían ser candidatos a cirugía. También se incluyeron pacientes que habían recibido radioterapia solo si habían pasado más de 3 años desde la última sesión de radioterapia.

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 placebo, y un periodo subsiguiente abierto con osilodrostat que podría llegar hasta la semana 72 de tratamiento. Para que los pacientes fueran aleatorizados en la etapa de retirada debían alcanzar a la semana 24 valores normales de CLUm con dosis estables de osilodrostat. La variable principal fue comparar la proporción de respondedores completos (CLUm dentro de valores normales) en la semana 34 pero el análisis de eficacia fue por intención de tratamiento para los pacientes aleatorizados, no sobre la totalidad de la población enrolada al inicio del estudio.

Fueron incluidos un total de 137 pacientes, de los cuales 71 cumplieron criterios para continuar a la etapa de aleatorización. A la semana 34 los pacientes aleatorizados al uso de osilodrostat mostraron una tasa de respuesta completa del 86,1% frente al 29,4% del grupo que debió suspenderlo (OR:13,7; IC 95%: 3,7 a 53,4). También se observó una mejoría en calidad de vida a través de la escala visual análoga media a través del instrumento EuroQol 5D, el cuestionario especifico (CushingQoL) y el inventario para la depresión de Beck-II. El aumento absoluto en la escala EuroQol fue de 8,4 mm, alcanzando un valor absoluto de 69,3 mm en la semana 48. Mientras que la puntuación media total del cuestionario CushingQoL mejoró un total de 16,1 puntos (42,2 al inicio vs 58,3), siendo la diferencia mínima importante pata el cuestionario de 10,1 puntos, y del inventario para la depresión de Beck-II la puntuación media mostró una mejoría del 31,8% en la semana 48 (diferencia mínima definida como una reducción del 17,5% desde el inicio). También se observó una mejora de los signos y síntomas cardiovasculares, metabólicos y físicos relacionados con el síndrome de Cushing.

Los resultados de la fase de extensión (con una mediana de la duración de tratamiento con

osilodrostat de 130 semanas) mostró una tasa de respuesta completa en la semana 72 del 81,1% (IC 95 %: 72,4 a 88,1).(9) La mediana de la dosis de osilodrostat desde el inicio del estudio central hasta el final de la extensión fue 7,4 mg/día (rango intercuartilo 3,5– 13,6). El 100% de los pacientes incluidos reportaron eventos adversos durante las etapas del estudio. Estos eventos adversos fueron clasificados como severos (grado 3 o 4) en el 60,6% de los casos.(9) Los eventos adversos llevaron a la discontinuación de osilodrostat en el 12,4%, mientras que en el 30,7% llevaron a una modificación de la dosis de osilodrostat o una interrupción de tratamiento.

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención. El precio de venta al público de osilodrostat (Isturisa®) en los Estados Unidos para cada 20 comprimidos de 1mg es de USD 2.793.(10) Para un adulto que tolera 2 mg dos veces al día de dosis inicial para la primer semana, 10 mg, 20 mg y 30 mg dos veces al día para la semana 2, 3 y 4, respectivamente, se estima que el costo mensual del tratamiento ascendería a USD 121.216.

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina que mencionen la tecnología en la indicación evaluada.

Un consenso de expertos internacional publicado en 2021 menciona la utilización de osilodrostat como una opción terapéutica junto con otros inhibidores de la esteroidogénesis como el ketoconzol, etomidato, mitotano, metirapona, (estos últimos tres no se encuentran disponibles en nuestro país) o pasireotida, mifepristona.(2) En España se ha emitido resolución de financiación de osilodrostat para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos, limitando su utilización al tratamiento tras fracaso o contraindicación a otras alternativas farmacológicas.(3) No se hallaron documentos referentes al uso de osilodrostat en la indicación especificada por parte de otras entidades de evaluación de tecnologías sanitarias a nivel mundial como Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (del inglés, *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*).(11,12)

REFERENCIAS

1. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. J Neurosurg [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Oct 20];126(2):404–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27104844/

2. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Oct 20];9(12):847–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687601/

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Osilodrostat (Isturisa®) en síndrome de Cushing endógeno [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-osilodrostat-isturisa-en-sindrome-de-cushing-endogeno/

4. European Medicines Agency. Isturisa [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isturisa

5. Food and Drug Administration. OSILODROSTAT PHOSPHATE. New Drug Application (NDA): 212801 [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process

6. U.S. National Library of Medicine. List Results of clinical trials :osilodrostat. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=osilodrostat&cntry=&state=&city=&dist

7. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, Heaney AP, Auchus RJ, Gilis-Januszewska A, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Oct 31];107(7):E2882–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325149/

8. 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, randomised withdrawal phase. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Sep 1;8(9):748–61.

9. Fleseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, Shimatsu A, Auchus RJ, Scaroni C, et al. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. Eur J Endocrinol [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Oct 20];187(4):531–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35980235/

10. Drugs.com. Isturisa Prices, Coupons and Patient Assistance Programs [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: https://www.drugs.com/price-guide/isturisa

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). osilodrostat | Search results [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: https://www.nice.org.uk/search?q=osilodrostat

12. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Search :osilodrostat [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: https://www.cadth.ca/search?s=osilodrostat&op=OR

primero la gente



argentina.gob.ar/salud