

**DOCUMENT DE POSICIONAMENT
DEL MEDICAMENT ORFE
OSILODROSTAT (ISTURISA®)**

**PEL TRACTAMENT
DE LA SÍNDROME DE CUSHING ENDÒGENA
EN ADULTS**

**PEL GRUP DE TREBALL DE NEUROENDOCRINOLOGIA
DE LA SCEN**



Grup de Treball de Neuroendocrinologia de la SCEN

Autors*

- **Dra. Anna Aulinas**, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Patologia complexa hipotàlem-hipofisiària en adults. Endo-ERN. CIBERER U747. XUEC-Malalties minoritàries endocrines
- **Dra. Betina Biagetti**, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CSUR Patologia complexa hipotàlem-hipofisiària en nens i adults. Endo-ERN. CIBERER. XUEC- Malalties minoritàries endocrines
- **Dr. Fernando Guerrero**, Hospital Universitari Bellvitge
- **Dra. Felicia Hanzu**, Hospital Universitari Clínic Barcelona, CSUR Patologia complexa hipotàlem-hipofisiària en adults. ESE Centres of Special Interest. CIBERDEM. XUEC-Malalties minoritàries endocrines
- **Dra. Elena Valassi**, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Germans Trias i Pujol. Grupo CIBERER "Malalties de la hipòfisis"

**Autors citats per ordre alfabètic*

ÍNDEX

1. Justificació del Grup de Treball

2. Escenari terapèutic actual

a) Diferències pel que fa a la situació regulatòria

- a. Ketoconazol
- b. Metirapona
- c. Osilodrostat

b) Benefici clínic d'osilodrostat

3. Informació sobre el medicament orfe osilodrostat

- a) Mecanisme d'acció
- b) Desenvolupament clínic
- c) Seguiment addicional post-autorització de comercialització
- d) Experiències clíniques en vida real

4. Epidemiologia de la síndrome de Cushing a Catalunya

5. Principals barreres d'accés a osilodrostat

6. És possible personalitzar l'abordatge terapèutic de la síndrome de Cushing?

7. Posicionament del Grup de Treball



1. Justificació del Grup de Treball

La síndrome de Cushing és una **malaltia minoritària** associada a un significatiu **retard en el diagnòstic**, que comporta una exposició a nivells elevats de cortisol que perdura en el temps i, en conseqüència, **greus comorbiditats amb alt impacte en la salut i en la qualitat de vida dels pacients**.

Aquest Grup de Treball, format per neuroendocrinòlegs dels **5 hospitals públics de referència de Barcelona**, s'ha creat amb la finalitat d'**identificar i contrastar les necessitats terapèutiques dels pacients amb síndrome de Cushing i avaluar possibles barreres en l'accés a osilodrostat a Catalunya**.

Aquest medicament està comercialitzat a Espanya des de **juny de 2022**, té la designació de **medicament orfe*** i compta amb un **robust programa de desenvolupament clínic**, que ha demostrat la seva **eficàcia terapèutica** i el seu **benefici clínic**. Des d'aquesta data, s'han detectat discordances en els criteris d'autorització de prescripció entre els centres sanitaris de referència de Barcelona. Això porta a situacions d'iniquitat d'accés al medicament osilodrostat entre els pacients dels diferents hospitals.

Aquesta situació contravé els drets dels pacients en l'accés equitatiu als recursos de salut, recollits en les Declaracions d'Institucions Sanitàries Internacionals i Nacionals dedicades a l'atenció i cura de les persones amb malalties minoritàries (MM), així com en les Organitzacions/Federacions de Pacients (EURORDIS, FEDER, WAPO). Aquests drets es troben descrits en el Pla Estratègic de Malalties Minoritàries del Sistema Nacional de Salut 2024. Concretament, l'objectiu núm. 11 planteja la necessitat de garantir l'accessibilitat, en temps i forma, dels medicaments orfes necessaris per al tractament de les MM a tot el territori nacional. També estan reflectits en el Model d'Atenció de les Malalties Minoritàries a Catalunya, mitjançant les Xarxes d'Unitats d'Expertesa Clínica (UEC/XUEC).

"La malaltia de Cushing requereix un diagnòstic precís, una acurada selecció del tractament mèdic i una gestió de la malaltia i les seves comorbiditats a llarg termini, per optimitzar la resposta clínica dels pacients" The Pituitary Society, 2021¹.

* Un **medicament orfe** és aquell consignat a la prevenció, diagnòstic o tractament de malalties minoritàries per a les quals no existeix cap tractament apropiat (és a dir, són orfes de tractament). En el cas que sí que existeixi una teràpia alternativa, s'ha de demostrar que ofereix un benefici significativament superior. A Europa es considera que una malaltia és minoritària o poc freqüent quan afecta a menys de 5 de cada 10.000 habitants. Les malalties minoritàries són malalties greus i/o incapacitants que posen en compromís la vida dels pacients. El Comitè de Medicaments Orfes (COMP) és el comitè de l'Agència Europea de Medicaments (EMA) responsable de recomanar la designació de medicaments orfes per a malalties minoritàries. La Comissió Europea decideix si concedeix la designació de medicament orfe basant-se en el dictamen del COMP.

Fonts:

[European Medicines Agency \(EMA\)](https://www.european-medicines.eu/)

<https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4802>

[Informe EERR pendiente de NIPO.pdf](#)

[Model d'atenció a les malalties minoritàries. Departament de Salut](#)

[Our Strategy & Impact - EURORDIS](#)

[Inicio | FEDER](#)

[Patient declaration - WAPO](#)



2. Escenari Terapèutic actual

Medicaments pel tractament de l'hipercortisolisme, segons el mecanisme d'acció:

	EFICÀCIA	TIEMPS D'ACCIÓ	PRINCIPALS ESDEVENIMENTS ADVERSOS
INHIBIDORS DE LA ESTEROIDOGÈNESIS ADRENAL			
Osilodrostat	86% a la setmana 34 (LINC3: 137 pacients. Amb comparador-placebo)	Poques hores	Hirsutisme, hipertensió, nàusees, astènia e insuficiència adrenal
Ketoconazol	65% en estudis retrospectius (15-25% fenomen d'escapament)	2-3 dies	Ginecomàstia, alteracions gastrointestinals, increment d'enzims hepàtics, erupció cutània i insuficiència adrenal.
Metirapona	70% en estudis retrospectius; en un estudio prospectiu 47% setmana 12 (PROMPT: 50 pacients. 1 braç, sense comparador)	Poques hores	Hirsutisme, hipertensió, hipopotassèmia, alteracions gastrointestinals, insuficiència adrenal.
Mitotano	80% en estudis retrospectius	> 3 mesos	Alteracions digestives, mareig, alteracions cognitives, insuficiència adrenal, increment de transaminases.
Etomidato	100% aproximadament en estudis retrospectius		Sedació o anestesia; insuficiència suprarenal, mioclònies, nàusees, vòmits i reaccions distòniques a dosis anestèsiques més altes.
Levoketoconazol	31% en estudi obert fase III		Trastorns gastrointestinals, cefalea, edema, augment d'enzims hepàtics, insuficiència adrenal.
LLIGANDS DEL RECEPTOR DE LA SOMATOSTATINA			
Pasireotida	15-26%	Un mes	Hiperglucèmia, DM, diarrea, nàusees, colelitiasis, cansament
Pasireotida-LAR	40%		
AGONISTES DEL RECEPTOR DE DOPAMINA			
Cabergolina	40%	>1mes	Mal de cap, depressió, sensació de mareig
ANTAGONISTES DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES			
Mifepristona	60%	Dies	Alteracions digestives, mal de cap, hipopotassèmia, artràlgia, edema, hipertensió, sagnat vaginal, insuficiència adrenal

Figura 1. Adaptada de Fleseriu M. et al. 2021¹

Aquest document posa esment en els **inhibidors de l'esteroidogènesi** (medicaments amb acció directa adrenal):

1. **KETOCONAZOLE ESTEVE® (ketoconazol): Indicació terapèutica:** pel tractament de la síndrome de Cushing endògena en adults i en adolescents majors de 12 anys.
2. **METOPIRONE® (metirapona): Indicacions terapèutiques:** com a prova diagnòstica per a la insuficiència d'ACTH i en el diagnòstic diferencial de la síndrome de Cushing ACTH-depenent. Per al maneig de pacients amb síndrome de Cushing endògena.
3. **ISTURISA® (osilodrostat): Indicació terapèutica:** pel tractament de la síndrome de Cushing endògena en adults.

a) Diferències en la situació regulatòria

1. Ketoconazol:

Amb data 29 de juliol de 2013, l'AEMPS (Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris) va comunicar la **suspensió de comercialització** dels medicaments d'administració sistèmica que contenen ketoconazol, seguint la recomanació del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA (Agència Europea del Medicament).

Font: [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission](#)

Font: [Ketoconazol de administración sistémica \(comprimidos\): suspensión de comercialización | AEMPS](#)

Segons aquest comunicat, l'ús de ketoconazol sistèmic podrà continuar utilitzant-se pel tractament de la síndrome de Cushing a través dels procediments establerts per a l'ús de medicaments en situacions especials, segons Real Decreto 1015/2009.

Font: [BOE-A-2009-12002.pdf](#)

L'AEMPS recomana no iniciar nous tractaments amb ketoconazol sistèmic i revisar els tractaments actualment en curs.

D'altra banda, l'article 24, en el seu apartat 4, de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, estableix la possibilitat **d'autoritzar la importació de medicaments no autoritzats** i destinats a la seva utilització a Espanya, sempre que estiguin legalment autoritzats en altres països, quan això resulti imprescindible per a la prevenció, el diagnòstic o el tractament de patologies concretes, **per no existir a Espanya alternativa adequada autoritzada per a aquesta indicació concreta** o per situacions de desabastiment.

Ketoconazole ESTEVE® (abans Ketoconazole HRA) va obtenir l'autorització de comercialització per l'EMA al novembre de 2014. Actualment en curs l'estudi de seguretat post-autorització (PASS), que forma part del requisit obligatori de farmacovigilància establert com a condició per a l'autorització de comercialització per la Comissió Europea. Avalua la seguretat del medicament, especialment a la referida a la seva toxicitat hepàtica significativa, que inclou hepatitis, cirrosi i insuficiència hepàtica, amb casos reportats de desenllaç mortal o que van requerir trasplantament hepàtic. **A Espanya no està comercialitzat i, per tant, s'ha de sol·licitar per la via dels Medicaments en Situacions Especials.** Font: [Post-authorisation safety studies \(PASS\) | European Medicines Agency \(EMA\)](#)



Situació actual de la prescripció de Ketoconazol:

- És un medicament tradicionalment emprat en primera línia per al tractament de l'hipercortisolisme, per la seva disponibilitat i baix cost.
- Tenim constància que alguns pacients amb la síndrome de Cushing endògena són tractats amb preparats magistrals de Ketoconazol que s'elaboren en algunes farmàcies hospitalàries o en oficines de farmàcia.

El Reial decret 175/2001, de 23 de febrer, aprova **les normes de correcta elaboració i control de qualitat de fórmules magistrals i preparats oficials**. Aquest Reial decret desenvolupa els articles 35 i 36 de la Llei 25/1990, del Medicament. Amb la posada en vigor d'aquest Reial decret, es fa necessària la **implantació d'un sistema de control de qualitat a les oficines de farmàcia i serveis farmacèutics que elaborin fórmules magistrals i/o preparats oficials**. Així, l'apartat 3 de l'esmentat article 35, relatiu a les fórmules magistrals, estableix que en la preparació d'aquestes s'observaran les normes de correcta fabricació i control de qualitat. Per la seva banda, el paràgraf a) de l'article 36 de l'esmentada Llei, relatiu als preparats oficials, estableix que aquests hauran d'estar **enumerats i descrits pel Formulari Nacional***. En aquest sentit, l'apartat 5 de l'article 55 de la mateixa Llei preveu que el **Formulari Nacional contingui les fórmules magistrals tipificades i els preparats oficials reconeguts com a medicaments**, les seves categories, indicacions i matèries primeres que intervenen en la seva composició o preparació, així com les normes de correcta preparació i control d'aquests

*En aquesta font de l'AEMPS no surt ketoconazol en el Formulario Nacional:
<https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/#formulas-magistrales>

D'altra banda, la elaboració de la fórmula magistral de ketoconazol sembla contravenir el que disposa el Reial decret 175/2001, de 23 de febrer, en **no respectar l'existència d'un medicament comercialitzat que ja compleix amb els requisits necessaris per al tractament del pacient**.

2. **Metirapona:** Comercialitzat i finançat a Espanya (2015). Procés no centralitzat per l'EMA. No disposa de la designació de medicament orfe.

Font: [Search | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Font: BIFIMED: [Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos](#)

3. **Osilodrostat: Medicament orfe.** Autoritzada la seva comercialització per l'EMA al gener de 2020. La Direcció General de Cartera Bàsica de Serveis del SNS i Farmàcia del Ministeri de Sanitat estableix, l'1 de maig de 2022, les condicions de finançament d'osilodrostat i restringeix la seva utilització, al tractament després de fracàs o contraindicació a altres alternatives farmacològiques aprovades a Espanya.

Font: [Search | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Font: BIFIMED: [Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos](#)

b) Benefici clínic d'osilodrostat

El temps d'exposició al cortisol és crític en l'evolució i pronòstic de la malaltia. Osilodrostat és un tractament d'eficàcia demostrada tant en estudis clínics pivotals²⁻⁵ (LINC 3 i LINC 4), com en vida real⁶⁻⁹, amb **ràpid control dels nivells de cortisol, acompanyat de la millora de les comorbiditats associades, les característiques físiques de la malaltia, així com la qualitat de vida dels pacients amb la síndrome de Cushing**²⁻⁵. A més, permet l'ajust circadià del tractament antisecretor de cortisol i el control sostingut dels nivells de cortisol a llarg termini (estudis d'extensió LINC 3 i LINC 4)⁴⁻⁵.

En estudis *post-hoc* del LINC 3 i LINC 4, osilodrostat es capaç de millorar significativament la hipopotassèmia, la hipertensió arterial, la hiperglucèmia, així com reduir la dosi o l'ús de medicació antihipertensiva i hipoglucemiant⁹⁻¹¹.

Amb **només 2 dosis diàries**, produeix una ràpida reducció del cortisol mitjà lliure urinari, **sense fenomen d'escapament**. Altrament, tant ketoconazol com metirapona han demostrat un 15-25% i un 18% d'escapament, respectivament¹.

Estudis retrospectius en vida real de **comparació entre metirapona i osilodrostat**, demostren **major potència i rapidesa d'acció, major reducció de la pressió arterial i menor desenvolupament d'hiperandrogenisme per a osilodrostat**^{6,7}. L'anàlisi *post-hoc* comparatiu (MAIC) entre els estudis prospectius PROMPT (metirapona) i LINC 3/LINC 4 (osilodrostat) demostra una capacitat superior de normalització dels nivells de cortisol per a osilodrostat¹².

El Consens de la *Pituitary Society* publicat a *Lancet Diabetes and Endocrinology* de 2021, recomana osilodrostat i/o metirapona com a tractament preoperatori en casos de malaltia greu i/o quan es requereix un control ràpid de l'hipercortisolisme; com a opció de tractament de primera línia en els casos en que la cirurgia no és una opció; després de la cirurgia, en casos de malaltia recurrent o com a tractament pont; i com a opció de tractament en la síndrome de Cushing lleu o cíclica¹.

3. Informació sobre el medicament orfe osilodrostat _____

a) Mecanisme d'acció

Osilodrostat és un potent inhibidor de l'esteroidogènesi oral amb **efecte dual**:

- a nivell de la **11 β -hidroxilasa (CYP11B1)**, l'enzim que catalitza l'últim pas de la síntesi de cortisol a la glàndula suprarenal. La inhibició de CYP11B1 es va associar amb l'acumulació de precursors com 11-desoxicortisol i l'acceleració de la biosíntesi suprarenal incloent andrògens
- a nivell de l'**aldosterona sintasa (CYP11B2)**, l'enzim que actua en el procés de biosíntesi de l'aldosterona¹³

b) Desenvolupament clínic

Osilodrostat té un **consistent Programa de Desenvolupament Clínic**, en el que participen un total de **246 pacients**.

És l'**únic inhibidor de l'esteroidogènesi** avaluat en assajos clínics prospectius i aleatoritzats.

PROGRAMA DE DESENVOLUPAMENT CLÍNIC D'OSILODROSTAT

246 pacients amb la síndrome de Cushing persistent, recurrent i de novo han participat en LINC 11, LINC 22,3, LINC 34,5, LINC 46,7 i C1201 ⁸							
LINC 1	LINC 2 ^{x2,3}	LINC 3 ^{4,5}	LINC 4 ^{6,7}	LINC 5 ⁹	LINC 6 ¹⁰	LINC 7 ^{**11}	C1201 ⁸
Proba de concepte 10 setmanes Obert, braç únic	Fase 2 22 setmanes + extensió opcional Obert (extensió del LINC 1)	Fase 3 48 setmanes + extensió opcional Doble cec, període de retirada de 8 setmanes	Fase 3 48 setmanes + extensió opcional Doble cec, aleatoritzat i placebo-controlat	Fase 2 48 setmanes Obert, estudio sense comparador	Estudi observacional d'osilodrostat en la pràctica clínica real	Estudi sense comparador i retrospectiu 36 setmanes després d'iniciar osilodrostat	Fase 2 22 setmanes + extensió opcional Obert (extensió del LINC 1)
12 pacients amb CLUm>1,5 x LSN	19 pacients (4 van completar LINC 1, 15 nous) amb CLUm>1,5 x LSN	137 pacients amb CLUm>1,5 x LSN	73 pacients amb CLUm>1,3 x LSN	12 pacients pediàtrics amb malaltia de Cushing	94 pacients amb síndrome de Cushing	103 pacients amb síndrome de Cushing no hipofisiari	12 pacients amb CLUm>1,5 x LSN
100% dels pacients van tenir resposta parcial* (8%) o resposta completa (92%) a la setmana 10	78,9% dels pacients van tenir resposta completa* a la setmana 22. Proporció de resposta de $\geq 50\%$ durant la fase d'extensió	Significativament més pacients (86,1% vs 29,4%; p<0,0001) van mantenir resposta completa* amb osilodrostat vs placebo. 81,0% van tenir resposta completa* a la setmana 72	Significativament més pacients (77,1% vs 8,0%; p<0,0001) obtenen resposta completa amb osilodrostat vs placebo. 71,4% van tenir resposta completa a l'última visita	Estudi en curs	71,4% dels pacients van tenir CLUmLSN als 3 mesos	44,2% dels pacients amb anàlisis disponible del CLUm van tenir CLUmLSN a la setmana 12	100% dels pacients van tenir resposta parcial (8%) i resposta completa (92%) a la setmana 12
Osilodrostat va ser generalment ben tolerat ; els esdeveniments adversos d'especial interès relacionats amb el mecanisme d'acció d'osilodrostat, van ser considerats en el perfil benefici-risc ¹⁻⁸							

Figura 2. Estudis clínics amb osilodrostat: LINC 5, 6 i 7 actualment en curs. L'acrònim LINC fa referència a LCI INCushing's.

*CLUm >LSN pero >50% de reducció desde basal; [#]muFC $\leq$ ULN; [¥]Mediana (rango) de exposició a osilodrostat : 5,4 anys (0,04-6,7); [€]Mediana (rango) de exposició a osilodrostat: 130,0 semanas (1,0-245,0); [¶]Mediana (rango) exposició a osilodrostat: 87,1 semanas (2,0-126,6); [£]Mediana (rango) exposició a osilodrostat: 5,5 meses (0,1-13,9); ^{**}Mediana (rango) exposició a osilodrostat: 164 días (1-1178). CLUm, cortisol libre urinario medio; LSN, límite superior de la normalidad.

Referencias de la figura 2:

1. Bertagna X, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1375-83; 2. Fleseriu M, et al. *Pituitary* 2016;19:138-48; 3. Fleseriu M, et al. *Pituitary* 2022;25:959-70; 4. Pivonello R, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:748-61; 5. Fleseriu M, et al. *Eur J Endocrinol* 2022;187:531-41; 6. Gadelha M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2882-95; 7. Gadelha M, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1236465; 8. Tanaka T, et al. *Endocr J* 2020;67:841-52; 9. *ClinicalTrials.gov*. NCT03708900. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03708900>; 10. Bancos L, et al. *J Endocr Soc* 2024;8(Suppl 1): bva6163.171; 11. Tabarin A, et al. *ENDO* 2024;poster SAT-671.

Osilodrostat ha demostrat resultats prometedors en els assajos clínics de fase II i III per al tractament de la síndrome de Cushing. En aquests estudis, es va observar una reducció significativa del cortisol lliure urinari mitjà (CLUm) des de la segona setmana de tractament, amb reduccions sostingudes fins a 6,7 anys de tractament³. Les taxes de resposta van ser consistentment altes, superant el 50%, fins i tot en pacients que havien rebut tractaments previs com cirurgia o irradiació. A més, el fàrmac es va tolerar bé, sent la majoria dels efectes adversos lleus o moderats^{2,14}.

Els assajos de fase III LINC 3 i LINC 4 van demostrar que osilodrostat millora els paràmetres cardiovasculars i metabòlics associats a l'hipercortisolisme, com el pes corporal, l'índex de massa corporal (IMC), la glucosa plasmàtica en dejú, la pressió arterial sistòlica i diastòlica, i els nivells de colesterol total i LDL, a la setmana 12^{2,3,10}. També es va observar una millora en almenys una característica física de la malaltia de Cushing i millores significatives en la qualitat de vida relacionada amb la salut, incloent-hi la puntuació CushingQoL i la puntuació de l'Inventari de Depressió de Beck, després d'iniciar el tractament amb osilodrostat^{2,3,10}.

L'estudi d'extensió de LINC 4 va confirmar que les millores en la majoria dels paràmetres cardiovasculars i metabòlics, així com en les manifestacions físiques i la qualitat de vida, observades durant la fase central de 48 setmanes, es van mantenir o fins i tot van millorar en els pacients que van rebre osilodrostat durant més de 96 setmanes⁵.

L'assaig clínic de Fase II realitzat al Japó (2020) va examinar l'eficàcia i la seguretat de l'osilodrostat en pacients amb síndrome de Cushing endogen d'origen no hipofisari. Els autors van observar que l'osilodrostat reduïa el cortisol lliure urinari mitjà (CLUM) en els nou pacients inclosos en l'assaig, independentment de la causa de la malaltia, amb una reducció >80% observada en 6 de 7 pacients a la setmana 12. El perfil de seguretat va ser coherent amb informes anteriors en pacients amb malaltia de Cushing, i els esdeveniments adversos notificats van ser manejables¹⁵.

Els resultats obtinguts en tots aquests estudis clínics demostren el benefici del medicament osilodrostat en el control de l'hipercortisolisme, les comorbiditats i la qualitat de vida dels pacients amb la síndrome de Cushing.

c) Seguiment adicional post-autorització de comercialització

La Unió Europea (UE) ha introduït una nova forma d'identificar aquells medicaments que estan sent sotmesos a un seguiment particularment rigorós: el símbol del triangle negre. Un cop comercialitzats a la UE, tots els medicaments es sotmeten a un seguiment rigorós. No obstant això, els medicaments amb el triangle negre es vigilen encara més que els altres¹⁶.

Osilodrostat ha estat sotmès a seguiment adicional des del moment de la seva comercialització (EMA 2020). Des de l'última renovació de l'autorització de comercialització amb data 7 d'octubre de 2024, ja no és necessari realitzar aquest seguiment adicional.

Per tant, ha quedat demostrada la seguretat del medicament osilodrostat pel tractament dels pacients adults amb la síndrome de Cushing endògena.

d) Experiències clíniques en vida real

Des de la seva comercialització a Europa, s'han publicat casos de **pràctica clínica real** d'un total de **105 pacients** tractats amb osilodrostat.



Figura 3. Osilodrostat en vida real

EC, enfermedad de Cushing; SC, síndrome de Cushing.

Referencias de la figura 3:

1. Creemers SG, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3437-49; 2. Haissaguerre M, et al. *Eur J Endocrinol* 2020;103:L7-9; 3. Amodru V, et al. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021;2021:21-0071; 4. Castinetti F, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023;98:629-30; 5. Bessière L, et al. *Eur J Endocrinol* 2021;184:L13-15; 6. Tabarin A, et al. *Eur J Endocrinol* 2022;186:K1-4; 7. Paepgaey AC, et al. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83:73-5; 8. Ekladios C, et al. *Clin Case Rep* 2022;10:e6607; 9. Fleseriu M, et al. *Pituitary* 2022;25:795-809; 10. Malik AB, et al. *AACE Clin Case Rep* 2022;8:267-70; 11. Dormoy A, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):1475-1487; 12. Detomas M, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:903545; 13. Bonnet-Serrano F, et al. *Eur J Endocrinol* 2022;187:315-22; 14. Kaminska M, et al. *J Educ Health Sport* 2023;13:203-8; 15. Fookeerah P, et al. *Intern Med J* 2023;53:451-52; 16. Heleno CT, et al. *Case Rep Oncol* 2023;16:130-34; 17. Hana V, et al. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2023;2023:23-0076; 18. Sawabe F et al. *JCEM Case Rep*. 2024;2(2):luae008; 19. Lee K, et al. *JCEM Case Rep*. 2025;3(2):luae255

4. Epidemiologia de la síndrome de Cushing a Catalunya

Al **Registre Europeu de la síndrome de Cushing, ERCUSYN¹⁷**, actualment hi participen **63** centres de **27** països, amb un total de 2.658 pacients. Es tenen dades de seguiment completes de **2.342** casos, dels quals:

- 1.609 (69%) tenen malaltia de Cushing
- 567 (24%) tenen síndrome de Cushing adrenal
- 144 (6%) tenen síndrome de Cushing ectòpic
- 22 (1%) tenen síndrome de Cushing per receptors corticossuprarenals aberrants

Pel que fa a la incidència, els estudis epidemiològics varien segons els països. En general, incloent dades d'Europa, EUA, Austràlia i Àsia, s'han reportat **incidències de 1,8 a 3,2 per milió d'habitants i any¹⁸⁻²⁰**. Per tant, s'estima que a Catalunya hi ha aproximadament **26** casos nous de la síndrome de Cushing endògena a l'any.

Actualment, s'està duent a terme l'estudi PIT-EPICAT: “Epidemiologia de les malalties de la hipòfisi a Catalunya i anàlisi de l'assistència prestada als pacients” – Institut de Recerca HSCSP. IP Dra. Anna Aulinas-, que ens aportarà dades reals d'incidència i prevalença d'aquestes malalties a Catalunya.

5. Principals barreres d'accés a osilodrostat _____

Limitacions detectades:

1. **Manca d'actualització de protocols de prescripció a la farmàcia:** a nivell nacional i autonòmic i **validació per les estructures sanitàries reguladores.**
2. **Variable econòmica:** tal com succeeix amb altres patologies, l'aprovació dels fàrmacs moltes vegades està subjecta únicament a criteris econòmics.
3. **Inèrcia terapèutica:** tradicionalment a Espanya/Catalunya s'ha usat el ketoconazol i l'hàbit s'ha mantingut per ambdues parts, clínics i farmacòlegs, que, davant noves molècules, fan prevaler el medicament amb més experiència d'ús.
4. **Absència d'una xarxa establerta de comunicació i consultoria** entre centres de referència i la resta d'hospitals, per **garantir l'abordatge multidisciplinari i optimitzar l'atenció dels pacients.**

6. És possible personalitzar l'abordatge terapèutic de la síndrome de Cushing _____

Els consensos internacionals recomanen el **tractament mèdic individualitzat**, basat en les **característiques del pacient**, la seva **història clínica** i la **severitat** de la seva malaltia.

La cirurgia és la primera línia de tractament sempre que aquesta sigui possible, la qual cosa resoldrà el problema tant hipofisiari, adrenal o la font de secreció ectòpica de cortisol. En el cas de la malaltia de Cushing, al voltant del 20% dels casos de microadenoma i el 40% dels casos de macroadenoma no es curen amb la cirurgia. A més, del 5 al 35% dels pacients en remissió després de la cirurgia, tenen recurrències entre els 5 i 10 anys després de la cirurgia.

En diverses circumstàncies és **recomanable la normalització de l'hipercortisolisme previ** a la cirurgia amb inhibidors de l'esteroidogènesi:

- Si la cirurgia no es pot garantir en poques setmanes, considerant la severitat de l'hipercortisolisme, tant clínic com bioquímic, s'hauria d'iniciar tractament farmacològic.
- En pacients amb **malaltia greu**, amb risc de mortalitat per malalties metabòliques, psiquiàtriques, infeccioses, cardiovasculars i tromboembòliques, s'hauria de tractar prèviament l'hipercortisolisme.
- Després de **cirurgia fallida** o quan aquesta està **contraindicada** i en **espera** de l'acció de la **radioteràpia**.

7. Posicionament del Grup de Treball

En l'àmbit de les malalties rares, és imprescindible facilitar la ràpida introducció en la pràctica clínica dels medicaments recentment aprovats per garantir l'accés equitatiu dels pacients a totes les opcions terapèutiques disponibles. Ampliar el ventall dels tractaments disponibles permet oferir a cada pacient amb síndrome de Cushing l'opció terapèutica més adequada per abordar la seva situació clínica específica, sent l'objectiu prioritari, el control a llarg termini dels nivells hormonals i de les comorbiditats. De fet, disposar de compostos que en monoteràpia o en combinació, normalitzen els nivells de cortisol i redueixen l'impacte multisistèmic de l'hipercortisolisme crònic és, actualment, una necessitat dels pacients amb síndrome de Cushing recurrent o persistent, després del fracàs de la cirurgia. I necessita anar acompanyada de l'accés a les opcions terapèutiques més efectives que s'ajustin al perfil i necessitats del pacient, especialment les d'última generació, com és el medicament osilodrostat.

Per tot el que s'ha exposat en aquest document, el GRUP de TREBALL de NEUROENDOCRINOLOGIA de la SCEN considera necessari:

- **Garantir** l'accés a osilodrostat, segons l'evidència científica disponible.
- **Millorar** els fluxos de comunicació entre els hospitals de referència i la seva àrea d'atenció sanitària.
- **Implicar** el clínic endocrinòleg en la presa de decisió terapèutica, mitjançant la seva participació activa en la Comissió de Farmàcia i Terapèutica.
- **Involucrar** el farmacèutic en grups multidisciplinaris de les patologies minoritàries endocrinològiques, millorant els fluxos de comunicació.
- **Promoure i difondre** l'educació i l'acompanyament del pacient en la seva malaltia i en el tractament.
- **Assegurar** la formació dels professionals sanitaris en les malalties minoritàries endocrinològiques i, especialment, en el Síndrome de Cushing.

Conflictes d'interès

Aquest document s'ha realitzat amb la col·laboració de RECORDATI RARE DISEASES.

El laboratori farmacèutic no ha influenciat en les opinions reflectides en el document pel Grup de Treball de Neuroendocrinologia de la SCEN.

Es presenta en el marc del **XXVIIè Congrés de la SCEN**, el 21 de febrer de 2025, a Barcelona:

Per accedir al document i a la gravació de la presentació del document:

<https://www.scen.cat>

<https://rrdcampus.com>

Bibliografia

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Dec;9(12):847-875.
2. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, 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;8(9):748-761.
3. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7):e2882-e2895.
4. Fleseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, et al. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. *Eur J Endocrinol*. 2022 Sep 16;187(4):531-541.
5. Gadelha M, Snyder PJ, Witek P, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extensión. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 23;14:1236465.
6. Detomas M, Altieri B, Deutschbein T, et al. Metirapone Versus Osilodrostat in the Short-Term Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome: Results From a Single Center Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 13;13:903545.
7. Bonnet-Serrano F, Poirier J, Vaczlavik A, et al. Differences in the spectrum of steroidogenic enzyme inhibition between Osilodrostat and Metirapone in ACTH-Dependent Cushing Syndrome Patients. *Eur J Endocrinol*. 2022 Jul 4;187(2):315-322.
8. Tabarin A, Haissaguerre M, Lassele H, et al. Efficacy and tolerance of osilodrostat in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2022 Jan 6;186(2):K1-K4.
9. Dormoy A, Haissaguerre M, Vitellius G, et al. Efficacy and Safety of Osilodrostat in Paraneoplastic Cushing Syndrome: A Real-World Multicenter Study in France. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):1475-1487.
10. Fleseriu M, Pivonello R, Newell-Price J, et al. Osilodrostat improves blood pressure and glycemic control in patients with Cushing's disease: a pooled analysis of LINC 3 and LINC 4 studies. *Pituitary*. 2025 Jan 25;28(1):22.
11. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Improvement in clinical features of hypercortisolism during osilodrostat treatment: findings from the Phase III LINC 3 trial in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 2024 Oct;47(10):2437-2448.

12. Pivonello R, Gueron B, Hickey C, et al. Comparative efficacy and safety of osilodrostat vs metyrapone for the treatment of Cushing's syndrome – a matching-adjusted indirect comparison using LINC-3 and LINC-4. Endocrine Abstracts (2024) 99 P131 | DOI: [10.1530/endoabs.99.P131](https://doi.org/10.1530/endoabs.99.P131)
13. Valentín-Goyco J, Liu J, Peng HM, et al. Selectivity of osilodrostat as an inhibitor of human steroidogenic cytochromes P450. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023 Jul;231:106316.
14. Fleseriu M, Biller BMK, Bertherat J, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). Pituitary. 2022 Dec;25(6):959-970.
15. Tanaka T, Satoh F, Ujihara M, et al. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 β -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. Endocr J. 2020 Aug 28;67(8):841-852.
16. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-sujetos-a-seguimiento-adicional/#:~:text=Cuando%20un%20medicamento%20est%C3%A1%20marcado%20con%20el%20tri%C3%A1ngulo,seguimiento%20a%C3%BAn%20m%C3%A1s%20intensivo%20que%20los%20dem%C3%A1s%20medicamentos.>
17. [ERCUSYN – The European Register on Cushing's Syndrome](https://www.ercusyn.eu/)
18. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):117-23.
19. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Oct;75(4):436-42.
20. Ahn CH, Kim JH, Park MY, et al. Epidemiology and Comorbidity of Adrenal Cushing Syndrome: A Nationwide Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Mar 8;106(3):e1362-e1372.

Fitxes Tècniques

- Etomidato. Etomidato-Lipuro 2mg/ml. Comercializado por B. Braun Melsungen Ag. Ficha técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64095/FT_64095.html
 - Ketoconazol Esteve. No comercializado en España. Ficha Técnica: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ketoconazole-esteva-epar-product-information_es.pdf
 - Levoketoconazol. Recorlev®. No aprobado por EMA (12 de febrero de 2025).
 - Metirapona. Metopirone®. Comercializado por Esteve Pharmaceuticals. Ficha Técnica: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=79004>
 - Mifepristona. Mifegyne®. Comercializado por Exelgyn. Ficha Técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62728/FT_62728.html
 - Mitotano. Lysodren®. Comercializado por Esteve Pharmaceuticals. Ficha Técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04273001/FT_04273001.html
 - Osilodrostat. Isturisa®. Comercializado por Recordati Rare Diseases. Ficha Técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191407001/FT_1191407001.html
 - Pasireotida. Signifor®. Comercializado por Recordati Rare Diseases. Ficha Técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112753013/FT_112753013.html
-

