

tří 24hodinových sběrů moči před zařazením do studie) > 1,5násobek horní hranice normy (upper limit of normal, ULN) a ranní plazmatickou koncentrací ACTH nad spodní normální hranicí, kteří dříve podstoupili operaci hypofýzy nebo ozařování nebo byli nově diagnostikováni a odmítli operaci nebo nebyli kandidáty na chirurgický zákrok.

Studie se skládala z 26týdenního otevřeného, jednoramenného období léčby osilodrostatem, po kterém následovalo 8týdenní dvojité zaslepené randomizované vysazení léčby, ve kterém byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 buď do skupiny užívající osilodrostát, nebo do skupiny užívající placebo, následované 14týdenní otevřenou fází léčby osilodrostatem. Pacienti, u kterých byl při léčbě osilodrostatem zachován klinický přínos, mohli pokračovat v dlouhodobém prodlouženém období, dokud poslední pacient nedosáhl týdne 72, aby byly shromážděny další údaje o účinnosti a bezpečnosti (16, 17, 18).

Primárním cílovým ukazatelem byl podíl účastníků, kteří byli randomizováni k aktivní léčbě nebo k placebo, s kompletní odpovědí (tj. mUFC ≤ ULN) na konci randomizovaného období (34. týden), bez uptitrace během tohoto období. Klíčovým sekundárním cílovým ukazatelem byl podíl účastníků s kompletní odpovědí na konci jednoramenného otevřeného období (týden 24) bez uptitrace během 13.–24. týdne.

Do sledování bylo zařazeno 137 pacientů. Kompletní odpověď si v týdnu 34 udrželo 86 % pacientů léčených osilodrostatem oproti 29 % z placebové větve; (OR: 13,7; 95% CI: 3,7–53,4; p < 0,0001). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nevolnost (42 %), bolest hlavy (34 %), únava (28 %) a adrenální insuficience (28 %). Hypokortizolismus se vyskytl celkem u 51 % pacientů a nežádoucí účinky související s prekurzory hormonů nadledvin se vyskytly u 42 % pacientů. Osilodrostát podávaný dvakrát denně rychle snižoval mUFC a udržoval toto snížení spolu se zmírněním klinických příznaků hyperkortizolismu; byl obecně dobře snášen.

Ve studii LINC 3 byly hodnoceny také kardiometabolické parametry (krevní tlak, hmotnost, obvod pasu, index tělesné hmotnosti, celkový cholesterol, glykemie nalačno, glykovaný hemoglobin), fyzické projevy hyperkortizolismu (strie, distribuce tuku, podlitiny, hirsutismus u žen, svalová atrofie) a kvalita života. Spolu s poklesem mUFC došlo ke zmírnění klinických příznaků a dalších specifických projevů souvisejících s hyperkortizolismem.

Post hoc analýza studie LINC 3 se zaměřila na změnu klinických příznaků hyperkortizolismu a kvality života podle stupně kontroly mUFC. Zlepšení kardiometabolických parametrů oproti výchozímu stavu v týdnu 24 bylo výraznější u pacientů s kontrolovanými nebo částečně kontrolovanými hodnotami mUFC oproti nekontrolovaným; v týdnu 48 došlo ke zlepšení bez ohledu na kontrolu UFC. Obecně se fyzické projevy a kvalita života progresivně zlepšily od výchozí hodnoty bez ohledu na kontrolu UFC (17).

Extenze studie LINC 3 si dala za cíl prozkoumat dlouhodobou účinnost a snášenlivost osilodrostatu (18). Po 48 týdnech hlavní části studie mohli pacienti, kteří profitovali z léčby osilodrostatem, vstoupit do prodloužení. To bylo ukončeno, když všichni pacienti dostávali ≥ 72 týdnů léčbu nebo léčbu ukončili. Medián expozice osilodrostatu od hlavní části studie do konce extenze byl 130 (1–245) týdnů a střední průměrná dávka osilodrostatu 7,4 (0,8–46,6) mg/den. Snížení mUFC dosažené

během hlavní části studie bylo zachováno i během extenze a zůstalo na hodnotě ≤ ULN. Ze 106 pacientů, kteří vstoupili do prodloužení, jich mUFC ≤ ULN v 72. týdnu dosáhlo 86 (81 %). Zlepšení kardiometabolických parametrů, zmírnění fyzických projevů hyperkortizolismu a kvalita života dosažená v základní studii zůstaly během extenze také zachovány nebo dále zlepšeny. Nebyly hlášeny žádné nové bezpečnostní signály; léčbu z důvodu nežádoucích účinků přerušilo 10,9 % pacientů během hlavní části studie a 11,3 % pacientů v průběhu jejího prodloužení.

Údaje z této velké multicentrické studie ukazují, že dlouhodobá léčba osilodrostatem udržuje normalizované hodnoty kortizolu spolu s klinickými přínosy u většiny pacientů s Cushingovou chorobou a je dobře tolerována.

Studie LINC 4

Ke konzistentním výsledkům došla i další studie fáze III LINC 4 (NCT02697734) Šlo o multicentrickou studii fáze III zahrnující počáteční 12týdenní randomizovanou (v poměru 2 : 1), dvojité zaslepenou, placebo kontrolovanou fází s následným 36týdenním obdobím otevřené léčby (19). Zařazeni byli dospělí pacienti (ve věku 18–75 let) s diagnózou Cushingovy choroby s mUFC ≥ 1,3násobek ULN. Primárním cílovým ukazatelem byl podíl pacientů s mUFC ≤ ULN v týdnu 12. Klíčovým sekundárním cílovým ukazatelem byl podíl dosažení mUFC ≤ ULN v 36. týdnu (po 24 týdnech otevřené léčby osilodrostatem).

Hodnocení se účastnilo 73 pacientů (osilodrostát n = 48, placebo n = 25). Průměrný věk činil 39 (19–67) let, průměrná hodnota mUFC na počátku sledování 3,1 × ULN, medián 2,5 × ULN. Sledovaného parametru, mUFC ≤ ULN, dosáhlo ve 12. týdnu významně více pacientů s osilodrostatem (77 %) než s placebem (8 %); OR 43,4 (95% CI 7,1–343,2; p < 0,0001). Odpověď byla zachována i v 36. týdnu, kdy mUFC ≤ ULN dosáhlo 81 % pacientů (95% CI 69,9–89,1). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly: snížená chuť k jídlu (37,5 % vs. 16,0 %), artralgie (35,4 % vs. 8,0 %) a nauzea (31,3 % vs. 12,0 %). I v tomto klinickém hodnocení osilodrostát normalizoval mUFC u většiny pacientů s Cushingovou chorobou a udržel tento účinek po celou dobu sledování. Bezpečnostní profil byl příznivý.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Ve studii fáze I (LINC 1) s 33 subjekty s rozdílným stupněm poruchy funkce jater byla při použití jedné 30 mg dávky osilodrostatu AUC_{inf} 1,4x vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a 2,7x vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). C_{max} byla o 15 % nižší u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater a o 20 % nižší v u osob s těžkou poruchou funkce jater. Terminální poločas se zvýšil na 9,3 hodiny, resp. 19,5 hodiny v kohortě se středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce jater. Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh A) neměla významný vliv na expozici. Rychlost absorpce nebyla ovlivněna stupněm poruchy funkce jater (13).

Porucha funkce ledvin

Ve studii fáze I u 15 subjektů s různým stupněm poruchy funkce ledvin s podáním jedné dávky 30 mg osilodrostatu byla u subjektů s těžkou po-