

## **RECORDATI: I RISULTATI POSITIVI DELLO STUDIO DI FASE III LINC-4 PRESENTATI AL CONGRESSO ANNUALE DELLA ENDOCRINE SOCIETY RICONFERMANO L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI ISTURISA® (OSILODROSTAT) PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI CUSHING**

**Risultati statisticamente significativi emersi dallo studio pivotale di fase III LINC-4 dimostrano che Isturisa® (osilodrostat) consente di ottenere una normalizzazione rapida e duratura dei livelli medi di cortisolo libero urinario nella maggior parte dei pazienti. Questi dati confermano ulteriormente i benefici di Isturisa® quale opzione terapeutica orale efficace e ben tollerata per i pazienti con malattia di Cushing.**

*Milano, 23 marzo 2021* – Recordati Rare Diseases annuncia che i risultati positivi dello studio di fase III LINC-4 con Isturisa® sono stati presentati il 22 marzo al congresso annuale dell'Endocrine Society.<sup>1</sup>

I risultati dello studio LINC-4, il primo studio di fase III condotto in pazienti con malattia di Cushing a comprendere un periodo iniziale di 12 settimane in doppio cieco, randomizzato e con controllo verso placebo, hanno dimostrato che Isturisa® consente di ottenere una normalizzazione rapida e duratura dei livelli medi di cortisolo libero urinario (mUFC).<sup>1</sup>

Normalizzare i livelli di mUFC è uno dei più importanti obiettivi del trattamento, che è potenzialmente in grado di ridurre la morbilità, migliorare la qualità della vita nonché l'aspettativa di vita dei pazienti con malattia di Cushing.<sup>2</sup>

Nello studio di fase III LINC-4 sono stati arruolati pazienti adulti con malattia di Cushing *de novo*, persistente o ricorrente con mUFC > 1,3 volte il limite superiore dei valori normali (ULN). Settantatré pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Isturisa® o placebo (2:1) nel periodo iniziale dello studio della durata di 12 settimane, condotto in doppio cieco; 48 pazienti sono stati randomizzati al braccio di trattamento con Isturisa® e 25 pazienti al braccio di controllo con placebo. Dal termine della settimana 12 fino alla fine dello studio principale (settimana 48), a tutti i pazienti è stato somministrato Isturisa® in aperto.

L'endpoint primario dello studio LINC-4 è stato raggiunto: una proporzione significativamente più elevata dei pazienti trattati con Isturisa® rispetto a quelli trattati con placebo (77% vs 8%;  $P < 0,0001$ ) ha ottenuto livelli normali di mUFC al termine della fase iniziale con controllo verso placebo della durata di 12 settimane. La mediana del tempo necessario per la prima risposta indice del controllo dell'mUFC ( $mUFC \leq ULN$ ) è stata di 35 giorni nel gruppo di pazienti trattati con Isturisa.

Anche l'endpoint secondario principale è stato raggiunto e la maggior parte (81%) dei pazienti presentava livelli di mUFC normali dopo 36 settimane. La rapida e duratura riduzione dei livelli di mUFC è stata accompagnata da miglioramenti dei parametri cardiovascolari e metabolici correlati, incluse la

### **RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.**

Sede Legale

Via Matteo Civitali, 1  
20148 Milano, Italia  
Tel. (39) 0248787.1  
Fax (39) 0240073747  
[www.recordati.it](http://www.recordati.it)

Capitale Sociale € 26.140.644,50 i.v.  
Reg. Imp. Milano, Monza, Brianza e Lodi 00748210150  
Codice Fiscale/P. Iva 00748210150  
R.E.A. Milano 401832

Società Soggetta all'attività di Direzione e Coordinamento di Rossini Luxembourg S.à.r.l

pressione sanguigna sistolica e diastolica e l'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), sia dopo 12 settimane che al termine dello studio principale.

“Gli entusiasmanti dati presentati oggi riconfermano l'efficacia e la tollerabilità di Isturisa® e vanno a integrare i risultati positivi ottenuti nell'altro studio pivotale LINC-3 pubblicati su *The Lancet Diabetes & Endocrinology* a luglio 2020. È particolarmente rilevante che il trattamento con Isturisa® si sia dimostrato efficace nel normalizzare i livelli di mUFC nella maggior parte dei pazienti fin dall'inizio del trattamento, abbia determinato un miglioramento dei segni clinici di ipercortisolismo e dei fattori di rischio cardiovascolare correlati e sia stato ben tollerato,” ha dichiarato Mônica Gadelha, MD, PhD, professoressa di Endocrinologia alla Universidade Federal do Rio de Janeiro. “Sono onorata di poter presentare, in occasione del congresso annuale dell'Endocrine Society, questi importanti risultati, un significativo passo avanti verso la gestione ottimale dei pazienti affetti da questa condizione devastante e potenzialmente letale.”

Nel corso dello studio LINC-4, Isturisa® è stato ben tollerato, riconfermando il profilo di sicurezza gestibile delineato dagli studi precedenti.<sup>3</sup> Gli eventi avversi (AE) più comuni segnalati fino al cut-off dei dati sono artralgia (45%), appetito ridotto (45%), stanchezza (38%), nausea (37%) e cefalea (33%). Nel 27% dei pazienti sono stati segnalati AE legati all'ipocortisolismo. La maggior parte degli AE legati all'ipocortisolismo è stata di entità lieve o moderata, è stata gestita mediante riduzione della dose, sospensione temporanea della somministrazione e/o terapia supplementare e non ha richiesto l'interruzione del trattamento con Isturisa®.

“Siamo lieti di aver presentato i dati positivi e statisticamente significativi dello studio LINC-4 al congresso annuale dell'Endocrine Society. Questi dati integrano le già solide evidenze che dimostrano che Isturisa® è un trattamento efficace e ben tollerato per i pazienti con malattia di Cushing,” ha affermato Andrea Recordati, amministratore delegato. “Recordati si impegna per migliorare la vita dei pazienti affetti da questa condizione gravissima eppure ancora trascurata. A nome di Recordati, desidero ringraziare tutti i pazienti, le loro famiglie e le persone che li assistono, gli sperimentatori e i collaboratori dello studio per aver contribuito a portare avanti LINC-4 e il programma di sviluppo clinico di Isturisa®.”

Isturisa® è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con sindrome di Cushing endogena e malattia di Cushing, rispettivamente nell'Unione europea e negli Stati Uniti.<sup>4,5</sup>

### **Sindrome di Cushing**

La sindrome di Cushing è una malattia rara provocata dall'esposizione cronica a livelli di cortisolo eccessivi di natura esogena (ad esempio, farmaci) o endogena.<sup>6</sup> È la causa più comune di sindrome di Cushing endogena ed è dovuta alla secrezione di quantità eccessive di ormone adrenocorticotropo da parte di un adenoma pituitario (un tumore dell'ipofisi).<sup>2,6</sup> La sindrome di Cushing è spesso oggetto di diagnosi tardiva, con un conseguente ritardo nel trattamento dei pazienti.<sup>7</sup> I pazienti esposti a livelli di cortisolo eccessivi per periodi prolungati hanno maggiori comorbidità associate ai sistemi cardiovascolare e metabolico, che determinano una riduzione della qualità della vita e un aumento del rischio di mortalità.<sup>2,8</sup> Per alleviare i segni clinici associati all'esposizione a livelli di cortisolo eccessivi,

l'obiettivo primario del trattamento della sindrome di Cushing è ridurre tali livelli per riportarli a valori normali.<sup>9</sup>

#### LINC-4

LINC-4 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, della durata di 48 settimane con una fase iniziale di 12 settimane con controllo verso placebo, condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di Isturisa® in pazienti con la malattia di Cushing. Nello studio LINC-4 sono stati arruolati pazienti con malattia di Cushing *de novo*, persistente o ricorrente non idonei al trattamento chirurgico; 73 pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato al trattamento con Isturisa® (n = 48) o con placebo (n = 25).<sup>1</sup> L'endpoint primario dello studio è la frazione di pazienti randomizzati in cui si osserva una risposta completa (mUFC ≤ ULN) al termine del periodo con controllo verso placebo (settimana 12). L'endpoint secondario principale è la frazione di pazienti con mUFC ≤ ULN dopo 36 settimane.<sup>1,10</sup>

#### Isturisa®

Isturisa® è un potente inibitore orale dell'11 beta-idrossilasi (CYP11B1), l'enzima che catalizza la fase finale della sintesi di cortisolo nella ghiandola surrenale ed è approvato nell'Unione europea e negli Stati Uniti d'America per il trattamento di pazienti adulti con sindrome di Cushing e malattia di Cushing rispettivamente.<sup>4,5</sup> Isturisa® è disponibile in compresse rivestite con film da 1 mg, 5 mg e 10 mg.<sup>4,5</sup> Per informazioni riguardo alla prescrizione medica consultare le raccomandazioni per l'utilizzo del prodotto.<sup>4,5</sup>

Per valutare l'efficacia e la sicurezza di Isturisa® nei pazienti con malattia di Cushing sono stati concepiti due studi pivot di fase III, LINC-3 e LINC-4.<sup>1,3</sup> Lo studio LINC-3 ha dimostrato che una frazione più elevata dei pazienti trattati con Isturisa® rispetto a quelli trattati con placebo ha ottenuto livelli normali di mUFC durante un periodo di sospensione dell'assunzione randomizzata.<sup>3</sup> LINC-4 è il primo studio a comprendere una fase con controllo verso placebo e fornisce dati complementari ai dati su sicurezza ed efficacia raccolti con lo studio LINC-3.<sup>1</sup> Sia lo studio LINC-3, sia lo studio LINC-4 prevedono fasi di estensione facoltative che consentiranno di comprendere meglio l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del trattamento con Isturisa®.<sup>1,3</sup>

Uno studio di fase II ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Isturisa® in pazienti adulti giapponesi con sindrome di Cushing endogena dovuta a cause scorrelate dall'ipofisi: adenoma surrenale, n = 5; sindrome da secrezione ectopica di ormone adrenocorticotropo, n = 3; *iperplasia adrenocorticale macronodulare indipendente dall'adrenocorticotropina*, n = 1. Isturisa® ha ridotto i livelli di mUFC indipendentemente dall'eziologia della sindrome di Cushing e ha riportato l'mUFC a livelli normali nella maggior parte (67%) dei pazienti dopo 12 settimane.<sup>11</sup>

#### Riferimenti bibliografici

1. Gadelha M *et al.* *Osilodrostat is an effective and well-tolerated treatment for Cushing's disease (CD): results from a Phase III study with an upfront, randomized, double-blind, placebo-controlled phase (LINC 4)*; presented at ENDO 2021, March 2021.
2. Pivonello R *et al.* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:611-29.
3. Pivonello R *et al.* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:748-61.
4. Isturisa® summary of product characteristics. May 2020.
5. Isturisa® US prescribing information. March 2020.
6. Lacroix A *et al.* *Lancet* 2015;386:913-27.

7. Rubinstein G *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dgz136.
8. Ferriere A, Tabarin A. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34:101381.
9. Nieman LK *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2807-31.
10. ClinicalTrials.gov. NCT02697734; available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02697734> (accessed March 2021).
11. Tanaka T *et al.* *Endocr J* 2020;67:841-52.

### **Recordati Rare Diseases, Inc.**

Recordati Rare Diseases, Inc. è un'azienda biofarmaceutica che persegue l'obiettivo di fornire terapie orfane, spesso trascurate, alle comunità di pazienti con malattie rare scarsamente servite. Recordati Rare Diseases, Inc. opera nel settore delle malattie rare del gruppo Recordati, un'azienda farmaceutica internazionale specializzata e quotata in borsa dedicata alla ricerca e allo sviluppo di prodotti innovativi con una particolare attenzione ai trattamenti per le malattie rare.

La mission di Recordati Rare Diseases è ridurre l'impatto di malattie estremamente rare e devastanti fornendo le terapie di cui vi è più urgente necessità. L'azienda lavora fianco a fianco con le comunità di pazienti con malattie rare per sensibilizzare il pubblico, migliorare la diagnosi e aumentare i trattamenti disponibili per queste popolazioni di pazienti.

*Recordati (Reuters RECI.MI, Bloomberg REC IM), fondata nel 1926, è un gruppo farmaceutico internazionale, quotato alla Borsa Italiana (ISIN IT 0003828271), con più di 4.300 dipendenti, che si dedica alla ricerca, allo sviluppo, alla produzione e alla commercializzazione di prodotti farmaceutici. Ha sede a Milano, e attività operative in tutti i paesi Europei, compresa la Russia, in Turchia, Nord Africa, Stati Uniti d'America, Canada, Messico, alcuni paesi del Sud America, Giappone e Australia. Un'efficiente rete di informatori scientifici del farmaco promuove un'ampia gamma di farmaci innovativi, sia originali sia su licenza, appartenenti a diverse aree terapeutiche compresa un'attività specializzata nelle malattie rare. Recordati si propone come partner di riferimento per l'acquisizione di nuove licenze per i suoi mercati. Recordati è impegnata nella ricerca e sviluppo di farmaci innovativi e in particolare di terapie per malattie rare. I ricavi consolidati nel 2020 sono stati pari a € 1.448,9 milioni, l'utile operativo è stato pari a € 469,0 milioni e l'utile netto è stato pari a € 355,0 milioni.*

Per ulteriori informazioni:

Sito Recordati: [www.recordati.it](http://www.recordati.it)

#### Investor Relations

Federica De Medici  
(39)0248787146

e-mail: [investorelations@recordati.it](mailto:investorelations@recordati.it)

#### Ufficio Stampa

Studio Noris Morano  
(39)0276004736, (39)0276004745

e-mail: [norismorano@studionorismorano.com](mailto:norismorano@studionorismorano.com)

*Il presente documento contiene dichiarazioni previsionali ("forward-looking statements") relative a futuri eventi e futuri risultati operativi, economici e finanziari del gruppo Recordati. Tali previsioni hanno, per loro natura, una componente di rischio e di incertezza perché dipendono dal verificarsi di eventi e sviluppi futuri. I risultati effettivi potranno pertanto differire in misura anche significativa rispetto a quelli annunciati a causa di una molteplicità di fattori, la maggioranza dei quali è fuori dal controllo del gruppo Recordati. Le informazioni sui medicinali e altri prodotti del gruppo Recordati contenute nel presente documento hanno il solo scopo di fornire informazioni sull'attività del gruppo Recordati e quindi, come tali, non sono da intendersi come indicazioni o raccomandazioni medico scientifiche, né come messaggi pubblicitari.*