

Canabidiol para Epilepsia Farmacoresistente na Síndrome de Dravet- Finalmente dados de um estudo duplo-cego controlado.

Lécio Figueira Pinto

Neurologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome

Orrin Devinsky, J. Helen Cross, Linda Laux, Eric Marsh, Ian Miller, Rima Nababout, Ingrid E. Scheffer, Elizabeth A. Thiele, Stephen Wright for the Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. NEJM, 2017; 376:2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618

BACKGROUND

The Dravet syndrome is a complex childhood epilepsy disorder that is associated with drug-resistant seizures and a high mortality rate. We studied cannabidiol for the treatment of drug-resistant seizures in the Dravet syndrome.

METHODS

In this double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned 120 children and young adults with the Dravet syndrome and drug-resistant seizures to receive either cannabidiol oral solution at a dose of 20 mg per kilogram of body weight per day or placebo, in addition to standard antiepileptic treatment. The primary end point was the change in convulsive-seizure frequency over a 14-week treatment period, as compared with a 4-week baseline period.

RESULTS

The median frequency of convulsive seizures per month decreased from 12.4 to 5.9 with cannabidiol, as compared with a decrease from 14.9 to 14.1 with placebo (adjusted median difference between the cannabidiol group and the placebo group in change in seizure frequency, -22.8 percentage points; 95% confidence interval [CI], -41.1 to -5.4; $P = 0.01$). The percentage of patients who had at least a 50% reduction in convulsive seizure frequency was 43% with cannabidiol and 27% with placebo (odds ratio, 2.00; 95% CI, 0.93 to 4.30; $P = 0.08$). The patient's overall condition improved by at least one category on the seven-category Caregiver Global Impression of Change scale in 62% of the cannabidiol group as compared with 34% of the placebo group ($P = 0.02$). The frequency of total seizures of all types was significantly reduced with cannabidiol ($P = 0.03$), but there was no significant reduction in nonconvulsive seizures. The percentage of patients who became seizure-free was 5% with cannabidiol and 0% with placebo ($P = 0.08$). Adverse events that occurred more frequently in the cannabidiol group than in the placebo group included diarrhea, vomiting, fatigue, pyrexia, somnolence, and abnormal results on liver-function tests. There were more withdrawals from the trial in the cannabidiol group.

CONCLUSIONS

Among patients with the Dravet syndrome, cannabidiol resulted in a greater reduction in convulsive-seizure frequency than placebo and was associated with higher rates of adverse events. (Funded by GW Pharmaceuticals; ClinicalTrials.gov number, NCT02091375.)

COMENTÁRIO

Um grande interesse no papel do canabidiol no tratamento da síndrome de Dravet, uma forma grave de epilepsia e de difícil tratamento, foi despertado nos últimos anos após vários relatos na imprensa e algumas publicações médicas. As evidências disponíveis até o momento eram baseadas em séries de casos. O presente estudo avaliou o canabidiol comparado com placebo, administrado como terapia adjuvante em pacientes com síndrome de Dravet de forma randomizada, em um estudo duplo-cego. Foram incluídos pacientes em centros da Europa e Estados Unidos, com 2 a 18 anos de idade, com diagnóstico de síndrome de Dravet, mantendo crises epiléticas a despeito do regime atual. Foi utilizada solução de canabidiol com 100 mg/ml, com dose escalonada em 14 dias até 20 mg/kg.

Foram randomizados 120 pacientes, idade média de 9,8 anos, média de crises de 13 ao mês, recebendo em média 3 fármacos antiepilépticos, atraso no desenvolvimento observado em 114 das 118 crianças com dados disponíveis (grave em 48%, leve ou moderado em 50%). 108 pacientes completaram estudo, 85% no grupo canabidiol e 95% no placebo. Doze pacientes (10%) saíram do estudo antes do término (9 no canabidiol e 3 no placebo).

No grupo que recebeu canabidiol houve redução média de - 38,9% de crises convulsivas em relação ao período basal (- 13,3% no grupo placebo). A diferença ajustada na redução de crises convulsivas entre os grupos canabidiol e placebo foi de - 22,8% (IC 95%, - 41,1 a -5,4, $p=0,01$). A diferença a favor do canabidiol foi observada já no primeiro mês de manutenção (12,4 para 5,0 no grupo canabidiol, 14,9 para 13,0 no grupo placebo, $p=0,002$).

Houve redução na frequência de crises convulsivas em 50% ou mais em 43% dos pacientes que receberam canabidiol e 27% no grupo placebo (OR 2,0, IC 95%, 0,93 a 4,3, $p=0,08$). Durante o período de tratamento, três pacientes no grupo canabidiol e nenhum paciente no placebo ficou livre de crises ($p=0,08$). Para crises não convulsivas não houve diferença na redução de crises entre os grupos ($p=0,88$). Os autores sugerem que a ausência de redução significativa de crises não convulsivas pelo canabidiol pode sugerir que o efeito anticrise seja específico para as crises convulsivas na síndrome de Dravet ou que a frequência de crises não convulsivas não possa ser quantificadas de maneira confiável pelos cuidadores em pacientes com esse perfil.

Na avaliação por escala de impressão global de melhora, 62% dos cuidadores referiram melhora na condição da criança no grupo canabidiol, comparado com 34% no grupo placebo ($p=0,02$).

Efeitos adversos foram observados já no período de escalonamento (14 dias), sendo os principais a sonolência (36% canabidiol vs 10% placebo), perda de apetite (28% vs 5%), diarreia (31% vs 10%) e vômitos. Efeitos adversos graves foram mais comuns no grupo tratado com canabidiol que o placebo (16% vs 5%), e levaram a saída de oito pacientes no grupo canabidiol comparado com um no placebo.

Os efeitos adversos levaram a redução de dose em 10 pacientes no grupo canabidiol com resolução dos sintomas em 8.

Em 12 pacientes houve aumento de transaminases no grupo canabidiol e em um no grupo placebo, levando a retirada do estudo de três pacientes no grupo canabidiol e um no grupo placebo. Todos esses pacientes estavam em uso concomitante de valproato. Em 9 casos em que houve aumento de transaminases e que os pacientes continuaram no estudo, os níveis retornaram ao basal com o paciente mantendo canabidiol.

Não foram notadas outras alterações laboratoriais, risco de ideação suicida ou mortes.

O presente estudo mostrou que canabidiol reduziu a frequência de crises convulsivas em crianças e adultos jovens com síndrome de Dravet durante período de avaliação de 14 semanas mas foi associado a presença de efeitos adversos incluindo sonolência e elevação das transaminases hepáticas.

Por fim, os autores pontuam que dados adicionais são necessários para determinar a eficácia a longo prazo e a segurança do canabidiol na síndrome de Dravet.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Dravet é uma encefalopatia epiléptica rara de causa genética devido a mutação com perda de função do gene SCN1A que leva a crises epiléticas de difícil controle. Houve grande interesse no uso do canabidiol para tratamento da epilepsia a partir de relatos na imprensa sobre eficácia em crianças com síndrome de Dravet. Quatro estudos pequenos sobre canabidiol produziram resultados mistos. Uma série de estudos em modelos de epilepsia *in vitro* e *in vivo* mostraram atividade do canabidiol sobre crises epiléticas. Na sequência, a segurança e efetividade de uma solução oral padronizada de canabidiol foi avaliada em estudo aberto em 214 crianças e adultos jovens com epilepsia farmacoresistente.

Apresentamos um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo avaliando canabidiol para tratamento de epilepsia farmacoresistente na síndrome de Dravet.

MÉTODOS

Estudo multinacional, randomizado, duplo-cego da terapia adjuntiva de canabidiol versus placebo em crianças e adultos jovens com 2 a 18 anos de idade com síndrome de Dravet mantendo crises convulsivas a despeito do regime atual com fármacos antiepiléticos. O desenho do estudo era composto por um período basal de 4 semanas, seguido de 14 semanas de tratamento (2 semanas para escalonamento e 12 semanas para manutenção), dez dias de retirada e mais 4 semanas de seguimento de segurança. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de cada instituição participante e foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e a Conferência Internacional sobre Harmonização de Boas Práticas Clínicas. Todos os pacientes, parentes ou representantes legais assinaram consentimento informado; consentimento também foi obtido de crianças com capacidade de entendimento. Era possível saída do estudo a qualquer momento sem nenhum prejuízo aos participantes. A GW Pharmaceuticals financiou e foi responsável pelo desenho do estudo (com apoio dos investigadores e experts), fez monitoramento, condução, farmacovigilância, análise e estatística dos dados. Ainda, a GW Pharmaceuticals preparou e forneceu tratamento ativo e placebo.

Pacientes eram elegíveis se apresentavam diagnóstico de síndrome de Dravet, estavam em uso de um ou mais fármacos antiepiléticos, apresentavam quatro ou mais crises convulsivas em um período basal de 28 dias. Todos os medicamentos e intervenções para tratamento da epilepsia, incluindo dieta cetogênica e estimulador de nervo vago, foram mantidos estáveis por quatro semanas antes da triagem e durante estudo.

A dose utilizada de canabidiol utilizada foi recomendada por comitê independente, baseado em dados farmacocinética e segurança sendo identificada dose máxima segura e não associada a efeitos adversos inaceitáveis.

Pacientes elegíveis foram randomizados proporção 1:1 para canabidiol e placebo, em adição ao esquema de antiepilético basal e estável. Foi utilizada solução de canabidiol com 100 mg/ml, com solução de placebo idêntica. A dose foi escalonada em 14 dias conforme protocolo até 20 mg/kg (ou equivalente de placebo), dividida duas vezes ao dia. Ao final do período de tratamento, nos pacientes que não continuariam seguimento aberto, o canabidiol e placebo foram reduzidos 10% por dia ao longo de 10 dias.

Após o fim do estudo, todos os pacientes poderiam entrar em seguimento aberto de longo prazo. A cada dia os pacientes ou cuidadores registravam o número e tipo de crises epiléticas através de sistema específico. Avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas no período basal, após 2, 4, 8 e 14 semanas, assim como no final do período de retirada naqueles que não entraram no seguimento aberto.

O desfecho primário foi redução percentual de crises convulsivas em relação ao período basal comparado com placebo referente período de 28 dias. O período de tratamento considerado foi da randomização até a 14ª semana ou data da última dose. O período de

manutenção estendeu-se do final do final da 2ª semana de escalonamento até a 14ª semana ou data da última dose. Análise quanto a intenção de tratamento (*intention-to-treat*) incluiu todos os pacientes na análise de segurança que também tinham dados sobre eficácia. Os desfechos secundários foram impressão do cuidador (Caregiver Global Impression of Change) classificado com três categorias de melhora (pouco, bem ou muito melhor), três de piora (pouco, bem ou muito pior) ou sem mudança. Ainda, avaliado o número de pacientes com redução de crises convulsivas mais que 25%, 50%, 75% e 100%. Também avaliado redução total da frequência de crises, redução dos subtipos de crises, duração dos subtipos de crises (Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration) em escala com três opções (aumento, sem mudança, redução), alteração no sono, mudança na escala de sonolência de diurna (Epworth), questionário sobre qualidade de vida na infância (Quality of Life in Childhood Epilepsy questionnaire), escore idade-ajustado para comportamento adaptativo (Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition), número de hospitalizações devido epilepsia, número de pacientes com novos tipos de crises não presentes no baseline, uso de medicação de resgate.

O perfil de segurança do canabidiol foi avaliado pelo número, tipo e gravidade dos eventos adversos, pela escala de avaliação de risco de suicídio (Columbia Suicide Severity Rating Scale), sinais vitais, variáveis eletrocardiográficas, exames laboratoriais, exame físico, monitoradas a cada visita. O paladar e aceitação do agente foi avaliado por escala de 5 pontos, variando de gostou muito até não gostou nada.

Um total de 100 pacientes foi planejado, com expectativa de que esta amostra permitisse 80% de poder para detectar um diferença de 32% entre os grupos no desfecho primário em análise de intenção de tratamento, com nível significância de 5%. Randomização foi realizada de forma independente e centralizada.

Resultados

Os pacientes foram recrutados em 23 centros na Europa e Estados Unidos, dos 177 que fizeram avaliação inicial 120 foram randomizados. Os grupos eram semelhantes, com idade média de 9,8 anos (2,3 a 18,4 anos), 52% homens. A média basal de crises convulsivas era de 13 (3,7 a 1717). Um total de 108 pacientes completou o estudo (90%), 52/61 no grupo canabidiol (85%) e 56/59 no placebo (95%). Doze pacientes (10%) saíram do estudo antes do término (9 no canabidiol e 3 no placebo). Dos 108 pacientes que completaram o estudo, 105 entraram na fase aberta. Os pacientes utilizaram previamente em média 4 fármacos antiepilépticos (0 a 26) e estavam recebendo em média 3 fármacos (1 a 5). Os mais utilizados foram clobazam (65%), valproato e outras formas (59%), estiripentol (42%), levetiracetam (28%) e topiramato (26%). Os tipos mais comuns de crises foram crises tônico-clônicas generalizadas em 94 pacientes (78%), crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas em 25 pacientes (21%) e outros tipos de crises foram menos frequentes. Crises não convulsivas foram relatadas em 37 pacientes no grupo canabidiol (61%) e 41 no grupo placebo (69%). Atraso no desenvolvimento foi observado em 114 das 118 crianças com dados disponíveis e foi descrito como grave ou profundo em 56 (48%), leve ou moderado em 58 (50%).

Aderência nos procedimentos de aquisição dos dados foi de 97% no grupo canabidiol e 98% no grupo placebo no período basal e 97% e 96% respectivamente durante período de tratamento. A média de dias em que houve omissão de dose foi de $0,6 \pm 2,1$ dias no grupo canabidiol e $0,6 \pm 2,9$ dias no placebo.

Frequência de Crises

No grupo canabidiol, o desfecho primário de redução na frequência de crises convulsivas foi redução de 12,5 crises/mês (3,9 a 1717) no período basal para 5,9 (0 a 2159) durante todo o período de tratamento, o que representou redução média de -38,9% (faixa de -69,5 a -4,8) do período basal. No grupo placebo a média de crises foi de 14,9 (3,7 a 718) para

14,1 (0,9 a 709), representando redução de - 13,3% (faixa de -52,5 a 20,2). A diferença ajustada na redução de crises entre os grupos canabidiol e placebo foi de - 22,8% (IC 95%, - 41,1 a -5,4, $p=0,01$). Análise pré-especificada de sensibilidade suportou a análise primária. A diferença a favor do canabidiol foi observada no primeiro mês de manutenção, no qual houve redução de 12,4 para 5,0 no grupo canabidiol e de 14,9 para 13,0 no grupo placebo ($p=0,002$).

Desfechos secundários

Houve redução na frequência de crises em 50% ou mais durante o período de tratamento foi observado em 43% dos pacientes que receberam canabidiol e 27% no grupo placebo (OR 2,0, IC 95%, 0,93 a 4,3, $p=0,08$). Durante o período de tratamento, três pacientes no grupo canabidiol e nenhum paciente no placebo ficou livre de crises ($p=0,08$).

Para todos os tipos de crises, a média de redução de crises por mês foi de 24,0 para 13,7 no grupo canabidiol (redução ajustada de 28,6%), comparado com 41,5 para 31,1 no placebo (redução ajustada de 9%). A diferença de redução ajustada entre os grupos foi significativa, de -19,2% ($p=0,03$). Para redução de crises não convulsivas, não houve diferença entre os grupos ($p=0,88$).

Medicação de resgate foi usada por 36 pacientes (59%) no grupo canabidiol e 41 (69%) no placebo. Na escala Caregiver Global Impression of Change, 37 dos 60 cuidadores (62%) julgaram que a condição da criança melhorou no grupo canabidiol, comparado com 20 dos 58 (34%) no grupo placebo ($p=0,02$). Não houve diferença entre os grupos nos escores de alteração do sono ou escala de sonolência de Epworth, sugerindo que não houve efeito negativo do canabidiol no sono. Na escala de comportamento adaptativo (Quality of Life in Childhood Epilepsy and Vineland-II scores) também não houve diferença entre os grupos.

Segurança

Efeitos adversos durante o tratamento foram relatados em 93% do pacientes em uso de canabidiol e 75% do grupo placebo. Dos eventos adversos, 89% foram leves ou moderados (84% canabidiol e 95% placebo). No grupo canabidiol, em 75% dos pacientes com eventos adversos foi julgado que existia relação com o agente, comparado com 36% no grupo placebo. Em ambos grupos a primeira ocorrência de evento adverso foi relatada nos primeiros 14 dias durante o escalonamento de dose. Eventos comuns (>10% frequência) no grupo canabidiol foram vômitos, fadiga, febre, infecção do trato respiratório, redução de apetite, convulsão, letargia, sonolência e diarreia. Oito pacientes saíram do estudo no grupo canabidiol devido efeitos adversos, comparado com um paciente no grupo placebo.

O evento mais comum foi sonolência, relatado em 22 pacientes (36%) no grupo canabidiol e 6 pacientes (10%) no placebo). Dos 22 pacientes no grupo canabidiol em que sonolência foi relatada, 18 estavam em uso de clobazam, comparado com 5 dos 6 no grupo placebo.

Os efeitos adversos levaram a redução de dose em 10 pacientes no grupo canabidiol. Após redução de dose, os efeitos resolveram completamente em 8, parcialmente em um e no outro paciente persistiu (redução de apetite). Houveram poucos ajustes de doses dos fármacos antiepilépticos concomitantes durante o estudo.

Efeitos adversos graves foram relatados em 10 pacientes no grupo canabidiol e 3 no grupo placebo. Estado de mal epilético ocorreu em três pacientes no grupo canabidiol e em três no grupo placebo. Nenhum desses eventos levou a retirada do estudo ou foram considerados relacionados ao tratamento. Aumento de transaminases (ALT e AST acima de três vezes o limite superior) levou a retirada do estudo de três pacientes no grupo canabidiol e um no grupo placebo. Aumento de transaminases foi observado em 12 pacientes no grupo canabidiol e em um no grupo placebo. Todos esses pacientes estavam em uso concomitante de valproato. Mudanças nos valores em relação ao período basal confirmaram que aumentos

foram mais frequentes no grupo canabidiol que o placebo. Em 9 casos em que houve aumento de transaminases e que os pacientes continuaram no estudo, os níveis retornaram ao basal com o paciente mantendo canabidiol.

Não foram notadas outras alterações laboratoriais ou risco de ideação suicida pela Columbia Suicide Severity Rating Scale nos 77 pacientes que completaram o questionário. Não foram observadas mortes.

Discussão

A síndrome de Dravet é uma causa de epilepsia de início precoce, farmacoresistente, associada a encefalopatia, com alta mortalidade, sem medicações específicas aprovadas nos Estados Unidos. O presente estudo mostrou que o canabidiol resultou em maior redução na frequência de crises que o placebo em crianças e adultos jovens com epilepsia farmacoresistente na síndrome de Dravet. Os critérios de inclusão garantiram que os pacientes apresentavam epilepsia grave, farmacoresistente segundo critérios da ILAE. Nesse contexto, controle completo de crises foi obtido em três pacientes no grupo tratado com canabidiol; nenhum paciente ficou sem crises no grupo placebo. Outros quatro pacientes ficaram livres de crises no período de manutenção, mas três saíram precocemente do estudo. A impressão global de mudança é um desfecho utilizado nos estudos de epilepsia para indicar relevância clínica da redução na frequência de crises, e os achados desse estudo sugerem que a redução na frequência de crises convulsivas foi significativa conforme verificado com os cuidadores.

A ausência de redução significativa de crises não convulsivas pelo canabidiol sugere que o efeito anticrise seja específico para as crises convulsivas na Síndrome de Dravet ou que a frequência de crises não convulsivas (por exemplo rápidas paradas comportamentais) não possa ser quantificada de maneira confiável pelos cuidadores em pacientes com atraso do desenvolvimento. Frequência de crises não convulsivas foi um desfecho secundário do estudo.

O perfil de efeitos adversos do canabidiol nesse estudo foi semelhante ao encontrado em estudos abertos anteriores. Efeitos adversos graves foram mais comuns no grupo tratado com canabidiol que o placebo (16% vs 5%), e levaram a saída de oito pacientes no grupo canabidiol comparado com um no placebo. Alguns efeitos do canabidiol podem estar relacionados a interações com outros fármacos antiepiléticos. Os mais observados foram sonolência (36% canabidiol vs 10% placebo), perda de apetite (28% vs 5%), diarreia (31% vs 10%). Anormalidades nas transaminases hepáticas ocorreram apenas em pacientes em uso de valproato, sugerindo uma interação com canabidiol poderia potencializar alterações hepáticas induzidas pelo valproato. A observação de que o aumento das transaminases hepáticas na maioria dos pacientes resolveu mesmo com manutenção do tratamento sugere que um estresse metabólico hepático transitório poderia ser a causa.

O desenho do estudo utilizado e o desfecho primário são comuns a outros estudos de fármacos antiepiléticos aprovados recentemente. Uma limitação potencial ao desfecho subjetivo de redução na frequência de crises referida pelos cuidadores é que os efeitos adversos do fármaco testado podem ter permitido identificar o grupo em que o paciente foi alocado. Contudo, uma análise post hoc sobre a redução na frequência de crises mostrou que não havia relação entre o efeito adverso mais comum, sonolência, e o efeito do tratamento. Avaliação pelos cuidadores mostrou diferenças na palatabilidade entre o tratamento ativo e placebo, que podem ter afetado o cegamento em uma pequena proporção dos pacientes.

O canabidiol não apresenta afinidade significativa ou atividade nos receptores canabinóides ou efeitos psicoativos como o tetraidrocanabinol (THC). Canabidiol não provocou aumento risco de suicídio conforme avaliado pela escala empregada, apesar das limitações da mesma na população estudada (alterações cognitivas).

O presente estudo mostrou que canabidiol reduziu a frequência de crises convulsivas em crianças e adultos jovens com síndrome de Dravet durante período de avaliação de 14 semanas mas foi associado a presença de efeitos adversos incluindo sonolência e elevação das

transaminases hepáticas. Dados adicionais são necessários para determinar a eficácia a longo prazo e a segurança do canabidiol na síndrome de Dravet.