

# EFEITO DA LURASIDONA NO DESEMPENHO NEUROCOGNITIVO EM ADOLESCENTES COM ESQUIZOFRENIA: RESULTADOS DE UM ESTUDO DE EXTENSÃO ABERTA DE 2 ANOS

BB Rahe, MD;<sup>1,2</sup> PD Harvey, PhD;<sup>3</sup> R Goldman, PhD;<sup>4</sup> M Tocco, PhD;<sup>5</sup> L Deng, PhD;<sup>5</sup> J Cucchiari, PhD;<sup>5</sup> A Loebel, MD<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Santa Marcelina, São Paulo, SP; <sup>2</sup>Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda, São Paulo, SP; <sup>3</sup>University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL; <sup>4</sup>Sunovion Pharmaceuticals Inc., Fort Lee, NJ, e Marlborough, MA

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar os efeitos a longo prazo da lurasidona no desempenho cognitivo em adolescentes com esquizofrenia.

**Métodos:** Pacientes de 13-17 anos de idade com diagnóstico de esquizofrenia segundo o DSM-IV-TR, e uma pontuação total na Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS)  $\geq 70$  e  $< 120$ , foram randomizados para um tratamento duplo-cego de 6 semanas com doses fixas de lurasidona (40 ou 80 mg/dia) ou placebo. Os pacientes que completaram 6 semanas do tratamento duplo-cego eram elegíveis para ser incluídos em um estudo de extensão aberta de 2 anos, de doses flexíveis, no qual os pacientes continuaram recebendo lurasidona (40 a 80 mg/dia) ou substituíram o placebo pela lurasidona (ambos os grupos foram combinados na análise atual). A função cognitiva foi avaliada com a bateria CogState Resumida, que avalia quatro domínios cognitivos: velocidade psicomotora, atenção, aprendizagem visual e memória operacional. Com base em dados normativos ajustados por idade, uma pontuação Z (*Z-score*) composta cognitiva global foi calculada como a média das *Z-scores* padronizadas para cada um dos quatro domínios cognitivos.

**Resultados:** Um total de 271 pacientes completou o estudo D-C de 6 semanas e entrou no estudo de extensão e 186 (68,6%) e 156 (57,6%) completaram 52 e 104 semanas de tratamento, respectivamente, (dose média diária de lurasidona, 57,1 mg). Os dados da CogState estavam disponíveis na semana 52 e semana 104, respectivamente, referentes a 183 e 148 pacientes. Entre os pacientes da fase de extensão, a *Z-score* composta cognitiva mostrou uma deficiência no período basal duplo-cego (-1,10); e as mudanças médias na *Z-score* composta, do período basal D-C até o período basal OL (ou seja, Semana 6 na fase D-C) foram de -0,01 e +0,06 para pacientes anteriormente nos grupos de placebo e lurasidona, respectivamente. Para o grupo combinado de pacientes no estudo de extensão, foram observadas mudanças médias na *Z-score* do período basal D-C nas Semanas 12, 28, 52, 76 e 104, respectivamente, para o composto cognitivo (+0,14, +0,16, +0,19, +0,02, +0,07) e para os domínios da CogState de velocidade psicomotora (-0,03, -0,00, -0,05, -0,40, -0,39), atenção (-0,06, -0,01, -0,08, -0,31, -0,46), aprendizagem visual (+0,40, +0,46, +0,65, +0,69, +0,95) e memória operacional (+0,17, +0,22, +0,24, +0,09, +0,11).

**Conclusões:** Nenhum efeito deletério no desempenho cognitivo (avaliado pela bateria CogState resumida) foi observado em pacientes adolescentes com esquizofrenia tratados por até 2 anos.

Identificador do ClinicalTrials.gov: NCT01914393.

## INTRODUÇÃO E OBJETIVO

- O início da esquizofrenia ocorre normalmente durante a adolescência ou no início da vida adulta e está associado a sintomas severos e a deficiências funcionais por toda a vida.<sup>1,2</sup>
- A disfunção cognitiva é comum na esquizofrenia e está associada a uma deficiência significativa no funcionamento.<sup>3</sup>
- Lurasidona é aprovada pela Anvisa como monoterapia para o tratamento da depressão bipolar em adultos e pacientes pediátricos (13-17 anos de idade) e como terapia adjunta com lítio ou valproato em adultos.<sup>4,5</sup>
- Resultados de estudos pré-clínicos anteriores sugeriram que a lurasidona pode ter efeitos pró-cognitivos, parcialmente mediados por um mecanismo do receptor 5-HT7 no hipocampo (a lurasidona é um potente antagonista do receptor 5-HT7).<sup>2</sup>
- Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e com comparador ativo em pacientes com esquizofrenia, 6 semanas e 6 meses de tratamento com lurasidona foram associados a uma melhora significativamente maior na função cognitiva em relação ao placebo e à quetiapina.<sup>2</sup>
- O objetivo da análise atual é avaliar o efeito do tratamento a longo prazo da lurasidona sobre a cognição em adolescentes com esquizofrenia.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

- Este é um estudo de extensão multicêntrico, de 104 semanas, no qual os pacientes que completaram um estudo inicial de 6 semanas, randomizado, duplo-cego (D-C), controlado por placebo de duas doses fixas de lurasidona (40 mg/dia e 80 mg/dia) foram tratados, em caráter aberto, com doses flexíveis de 20-80 mg/dia de lurasidona. A análise atual está limitada aos pacientes que completaram o estudo agudo de tratamento para esquizofrenia. Os pacientes que entraram na fase de extensão aberta foram inicialmente tratados com lurasidona a 40 mg/dia durante uma semana e, em seguida, puderam receber doses flexíveis de 20-80 mg/dia de lurasidona subsequentemente, com base no critério do investigador.

### Principais Critérios de Inclusão no Estudo

- Estudo Duplo-Cego Agudo:** Pacientes adolescentes (13-17 anos de idade) que atenderam aos critérios do DSM-IV-TR para um diagnóstico de esquizofrenia com uma pontuação total da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS)  $\geq 70$  e  $< 120$ ; e uma pontuação de Impressão Clínica Global-Gravidade (CGI-S)  $\geq 4$  (pelo menos moderadamente doentes).
- Estudo de Extensão Aberta Atual:** O paciente foi considerado pelo investigador como apto a participar de um estudo clínico de 104 semanas em um contexto ambulatorial envolvendo tratamento aberto com lurasidona e o paciente não apresentou evidências de sintomas extrapiramidais (EPS) moderados ou severos, distonia ou discinesia tardia.

### Bateria CogState

A função cognitiva foi avaliada com a Bateria CogState Resumida que mede 4 domínios cognitivos: Velocidade Psicomotora, Atenção, Aprendizagem Visual e Memória Operacional. Uma *Z-score* composta cognitiva global foi calculada como a média das *Z-scores* padronizadas para cada um dos quatro domínios cognitivos. *AZ-score* é o número de desvios padrão da pontuação média da CogState com base em dados normativos para esta faixa etária.

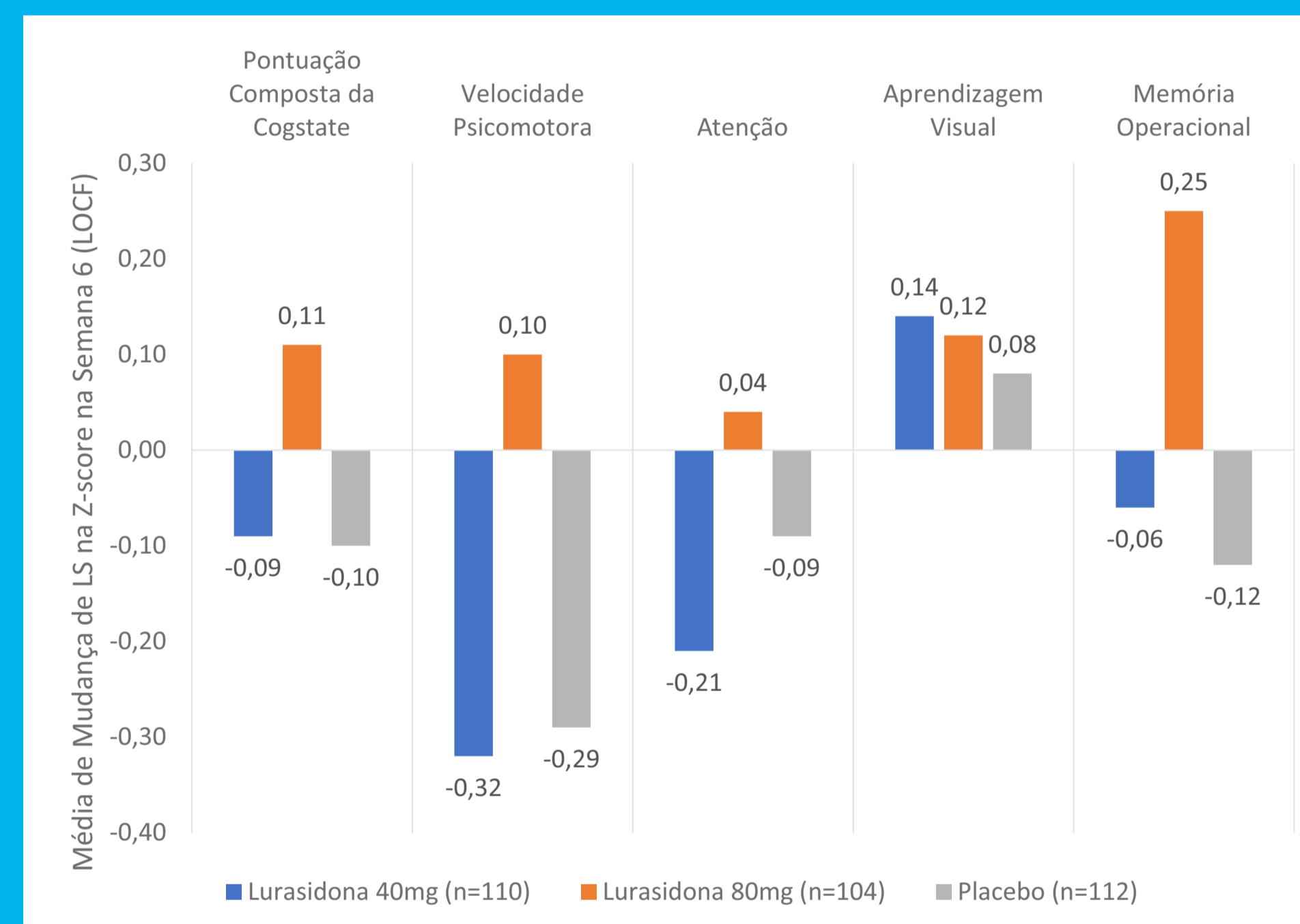
## RESULTADOS

**Tabela 1. Características dos Pacientes: Período Basal Duplo-Cego e Período Basal Aberto**

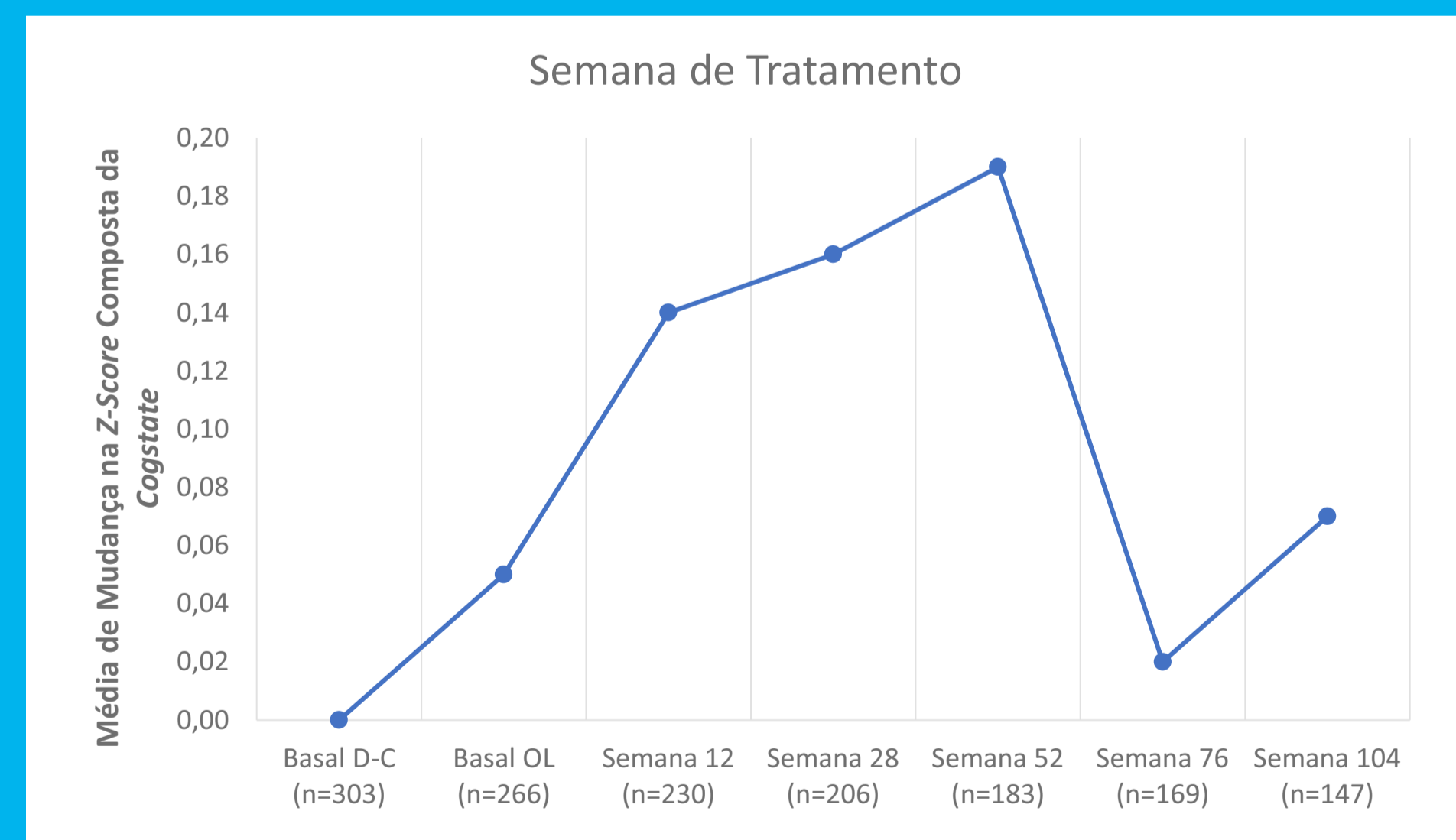
| Característica   | Período Basal Duplo-Cego          |                              |                 |
|--|-----------------------------------|------------------------------|-----------------|
|  | Lurasidona 40 mg/dia (N=108)      | Lurasidona 80 mg/dia (N=106) | Placebo (N=112) |
| Idade, anos, média   | 15,5                              | 15,3                         | 15,3            |
| Sexo masculino, %  | 62,0                              | 66,0                         | 63,4            |
| Pontuação total na PANSS, média  | 94,5                              | 94,0                         | 92,8            |
| Pontuação de CGI-S, média  | 4,9                               | 4,8                          | 4,8             |
| Z-scores da Cogstate, média  |                                   |                              |                 |
| Composta   | -1,15                             | -1,20                        | -1,00           |
| Velocidade de processamento  | -1,46                             | -1,67                        | -1,27           |
| Atenção  | -1,57                             | -1,61                        | -1,52           |
| Aprendizagem visual  | -0,84                             | -0,80                        | -0,60           |
| Memória operacional  | -0,89                             | -0,79                        | -0,75           |
| Período Basal Aberto Lurasidona 20-80 mg/d (N=271)                                 |                                   |                              |                 |
| Idade, anos, média   | 15,5                              |                              |                 |
| Sexo masculino, %  | 62,7                              |                              |                 |
| Designação de tratamento D-C antes de mudar para lurasidona OL, 20-80 mg/d         | Lurasidona, N=181 / Placebo, N=90 |                              |                 |
| Pontuação total na PANSS no Período Basal OL (por designação de tratamento D-C)    | Lurasidona: 74,1 / Placebo: 79,8  |                              |                 |
| Média da pontuação composta da Cogstate no Período Basal D-C e no Período Basal OL | -1,09 / -1,07                     |                              |                 |

D-C: duplo-cego; OL: aberto; Z-score< 0 representa a unidade de desvio padrão abaixo da pontuação normativa da CogState prevista para as crianças desta faixa etária na comunidade.  
\*A dose média de lurasidona durante 52 Semanas de tratamento aberto foi de 57,1 mg/d

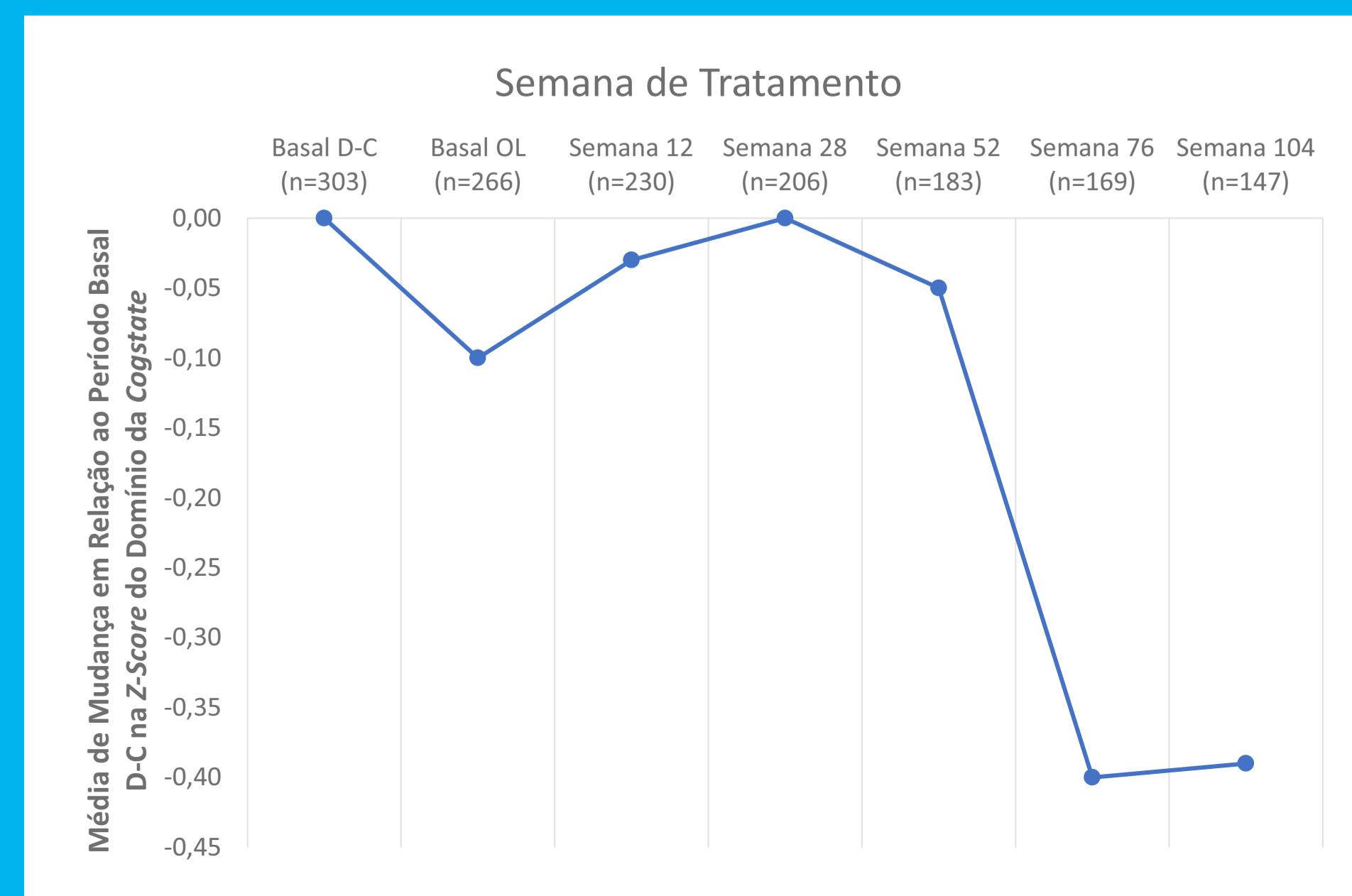
**Figura 1. Pontuação Composta da Cogstate: Média de Mudança de LS na Z-score na Semana 6 do tratamento Duplo-Cego (D-C) com Lurasidona comparada ao Placebo (LOCF)**



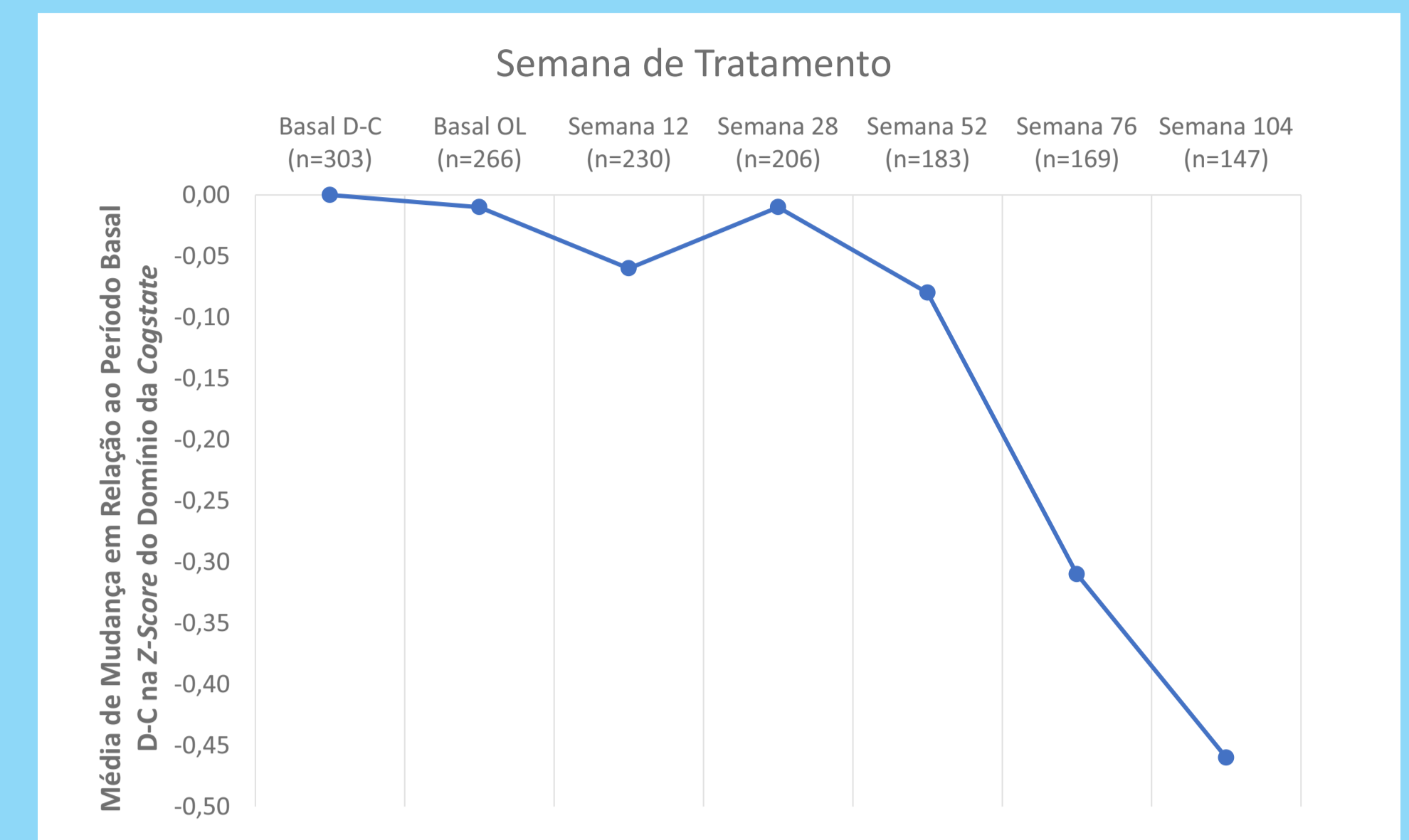
**Figura 2. Pontuação Composta da Cogstate: Mudança em Relação ao Período Basal D-C na Média da Z-score durante o Tratamento de Longo Prazo com Lurasidona**



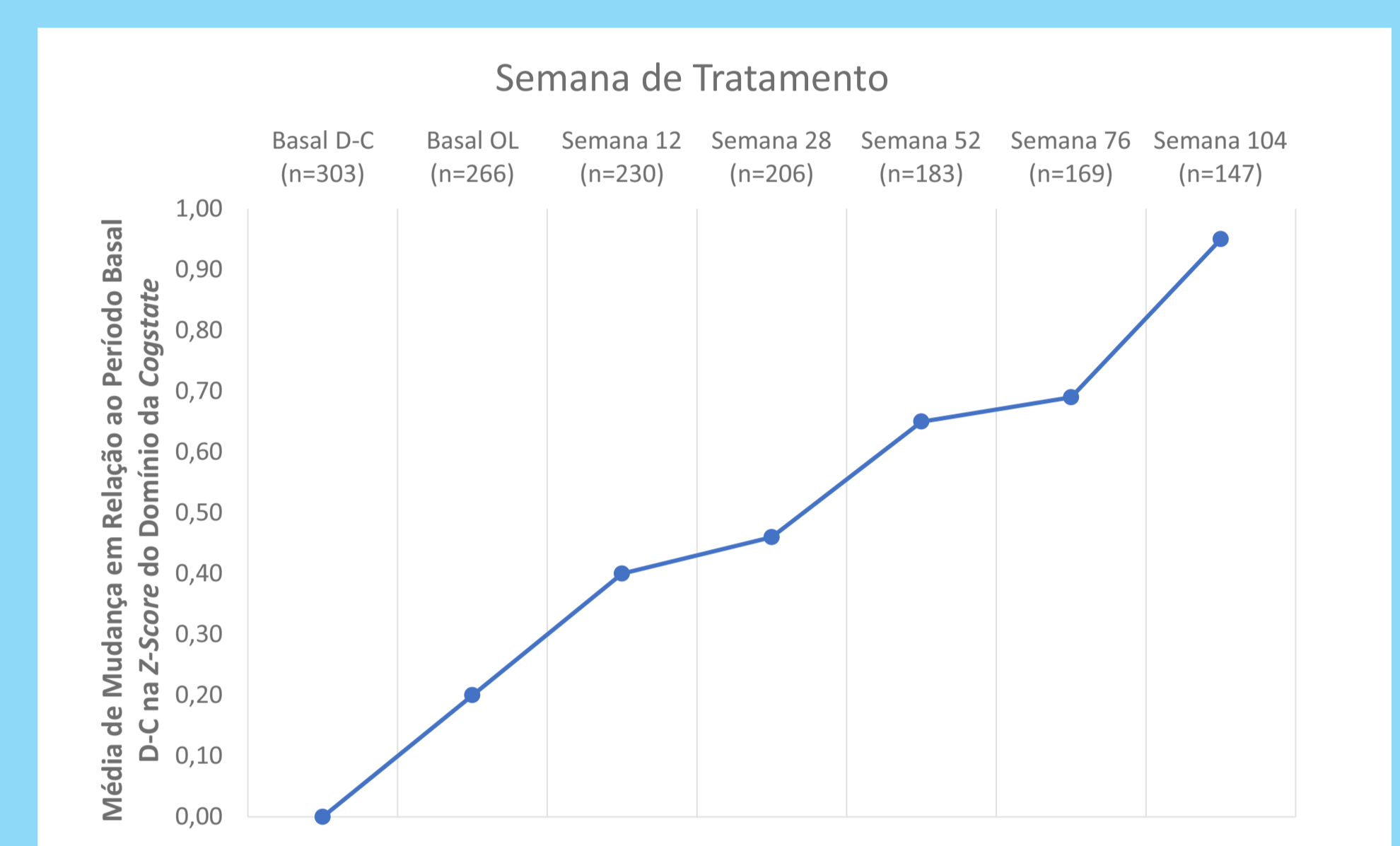
**Figura 3. Velocidade Psicomotora: Mudança em Relação ao Período Basal D-C na Média das Z-scores Durante o Tratamento de Longo Prazo com Lurasidona**



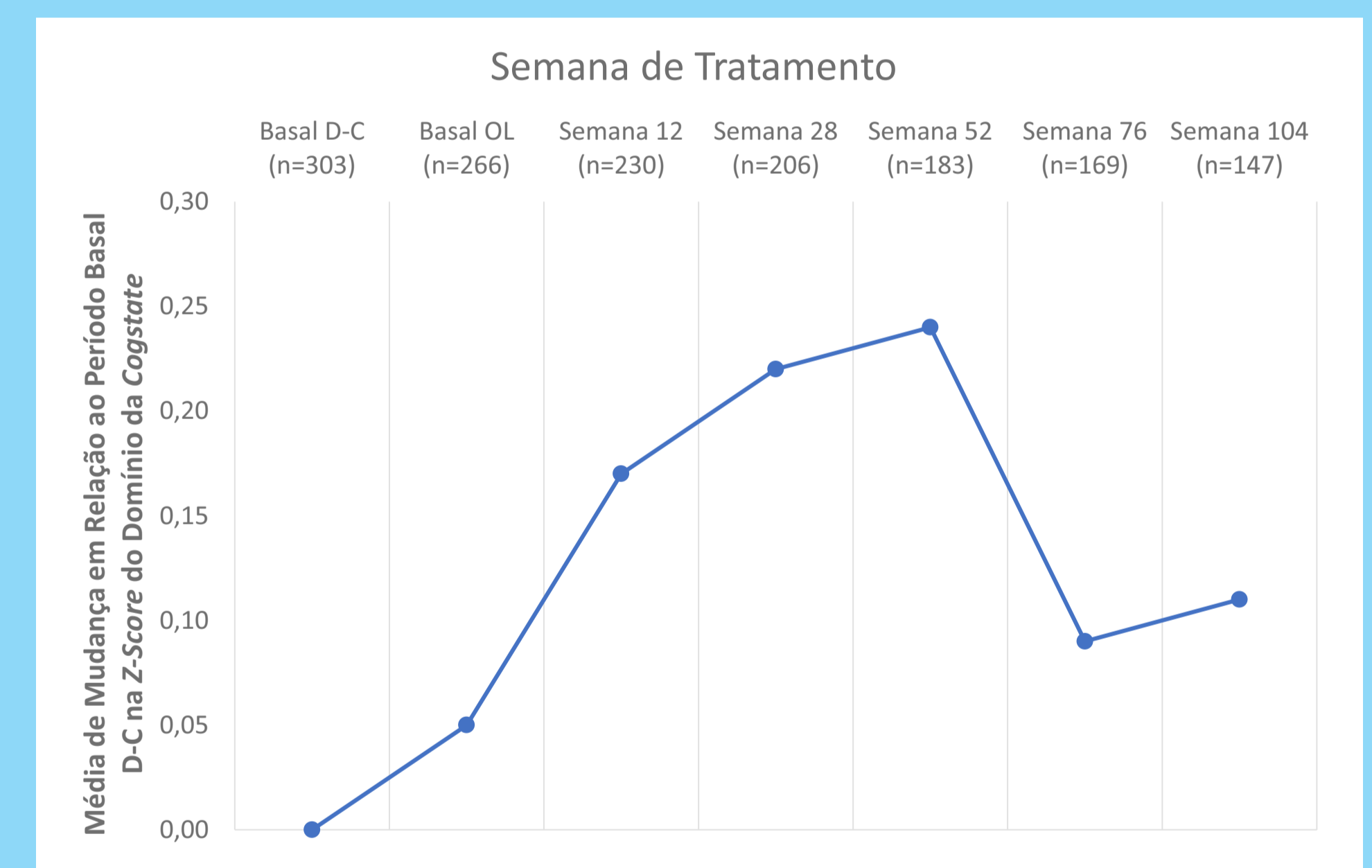
**Figura 4. Atenção: Mudança em Relação ao Período Basal D-C na Média das Z-scores Durante o Tratamento de Longo Prazo com Lurasidona**



**Figura 5. Aprendizagem Visual: Mudança em Relação ao Período Basal D-C na Média das Z-scores Durante o Tratamento de Longo Prazo com Lurasidona**



**Figura 6. Memória Operacional: Mudança em Relação ao Período Basal D-C na Média das Z-scores Durante o Tratamento de Longo Prazo com Lurasidona**



## CONCLUSÕES

- Seis semanas de tratamento duplo-cego com lurasidona 80 mg/dia foram associadas a uma melhora modesta, mas consistente, em relação ao placebo na função cognitiva, medida tanto pela pontuação composta da Cogstate como pelas pontuações de domínios individuais; e o tratamento com a dose de 40 mg/dia de lurasidona foi associado a efeitos na cognição que eram aproximadamente comparáveis aos de placebo
- Tratamento a longo prazo com lurasidona não foi associado a efeitos deletérios sobre a função cognitiva geral, conforme medido pela pontuação composta da Cogstate

## REFERÊNCIAS

- Correll CU, Findling RL, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. Safety and Effectiveness of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: Results of a 2-Year, Open-Label Extension Study. CNS Spectr 2020. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001893>.
- Harvey PD, Siu CO, Ogasa M, Loebel A. Effect of lurasidone dose on cognition in patients with schizophrenia: Post-hoc analysis of a long-term, double-blind continuation study. Schizophr Res 2015;166:334–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.008>.
- Meltzer HY, Share DB, Jayathilake K, Salomon RM, Lee MA, HY M, et al. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2020;40:240–9. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001205>.
- Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico - Latuda n.d. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=latuda> (accessed September 19, 2022).

## DISCLOSURE

Apoiado pelo financiamento da Sunovion Pharmaceuticals Inc.

Material destinado exclusivamente à classe médica. Novembro/2022