

TROCA TERAPÊUTICA PARA LURASIDONA APÓS O TRATAMENTO COM RISPERIDONA POR 12 MESES: RESULTADOS DE UM ESTUDO ABERTO DE 6 MESES

B. B. Rahe, MD;^{1,2} G. W. Mattingly, MD³; M. Tocco, PhD⁴; D. Phillips, AS³; J. Xu, PhD⁴; A. Pikalov, MD, PhD⁴; A. Loebel, MD⁴

¹Faculdade Santa Marcelina, São Paulo, SP; ²Daichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda, São Paulo, SP; ³Washington University School of Medicine, St. Louis, MO; ⁴Sunovion Pharmaceuticals Inc., Fort Lee, NJ, e Marlborough, MA

RESUMO

Objetivo: Avaliar a segurança e a eficácia da lurasidona em pacientes com esquizofrenia que continuaram o tratamento com lurasidona (LUR-LUR) ou que substituíram o tratamento com risperidona (RIS-LUR) após 12 meses de tratamento duplo-cego.

Métodos: Os pacientes que completaram um estudo de 12 meses, randomizado e duplo-cego, avaliando o tratamento com doses flexíveis de lurasidona (40-120 mg/dia) comparada a risperidona (2-6 mg/dia), entraram num estudo de extensão aberta (OLE) de 6 meses com lurasidona (40-120 mg/dia). A estatística descritiva avaliou a segurança e a eficácia usando uma abordagem de última observação relatada (LOCF) ou caso observado (OC).

Resultados: No total, 223 pacientes (136 LUR-LUR, 87 RIS-LUR) continuaram no estudo de OLE. A dose média (SD) de lurasidona durante a OLE foi de 81,1 mg/dia. A taxa global de descontinuação de pacientes da OLE foi de 19,9% para LUR-LUR e 25,3% para RIS-LUR. A média (SD) de mudança de peso do período basal da OLE até o desfecho (OC) foi de -0,6 kg (3,3 kg) para os pacientes recebendo LUR-LUR e -2,9 kg (5,4 kg) para os pacientes recebendo RIS-LUR.

Para os pacientes tratados com LUR-LUR, as mudanças medianas nos parâmetros metabólicos do período basal da OLE até o desfecho (OC) foram de -4,0 mg/dL para colesterol total, -4,5 mg/dL para triglicérides e 0,0 mg/dL para glicose. Para pacientes recebendo RIS-LUR, as mudanças medianas nos parâmetros metabólicos do período basal da OLE até o desfecho (OC) foram de 4,5 mg/dL para colesterol total, -5,5 mg/dL para triglicérides e -3,0 mg/dL para glicose. Os níveis de prolactina apresentaram pouca mudança durante a OLE em pacientes tratados com LUR-LUR (mudança mediana do período basal da OLE até o desfecho [OC]: homens, 0,2 ng/mL; mulheres, 1,3 ng/mL) e diminuíram em pacientes tratados com RIS-LUR (homens, -11,2 ng/mL; mulheres, -30,8 ng/mL). Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) mais comuns em pacientes recebendo LUR-LUR durante a OLE foram dor de cabeça (5,1%), sintomas psicóticos (4,4%), infecção do trato respiratório superior (4,4%) e gripe (4,4%); em pacientes tratados com RIS-LUR, os TEAEs mais comuns foram dor de cabeça (8,0%), sintomas psicóticos (6,9%) e ansiedade (6,9%). Os TEAEs relacionados a sintomas extrapiramidais foram observados em 8,1% dos pacientes tratados com LUR-LUR e 6,9% dos pacientes recebendo RIS-LUR durante a OLE. Acatísia e sonolência ocorreram, cada, em 3,7% dos pacientes tratados com LUR-LUR e 2,3% dos pacientes tratados com RIS-LUR durante a OLE. A descontinuação da OLE decorrente de um TEAE ocorreu em 5,1% dos pacientes de LUR-LUR e 6,9% dos pacientes de RIS-LUR. A pontuação total na Escala de Síndrome Positiva e Negativa média (SD) no período basal da OLE foi 55,5 (12,7); a mudança média do período basal da OLE (LOCF) foi de 1,0 tanto no grupo de LUR-LUR como no grupo de RIS-LUR. A pontuação total na escala de Impressão Clínica Global-Gravidade média (SD) no período basal da OLE foi 2,9 (0,8), sem mudança média do período basal da OLE até o desfecho em nenhum dos subgrupos.

Conclusão: A mudança para lurasidona após 12 meses de tratamento com risperidona foi geralmente segura e bem tolerada, com melhora nos níveis de prolactina e peso, neste estudo de OLE de 6 meses. Os pacientes que fizeram a transição de risperidona para lurasidona mantiveram estabilidade clínica.

Identificador no ClinicalTrials.gov: NCT00641745

INTRODUÇÃO

- A resposta a medicamentos antipsicóticos varia entre pacientes individuais¹; portanto, a troca de tratamentos antipsicóticos para alcançar um equilíbrio ideal de eficácia e tolerabilidade é comum na prática clínica²
- A lurasidona é um antipsicótico atípico que demonstrou eficácia para o tratamento de esquizofrenia e depressão bipolar com alterações mínimas de peso e parâmetros metabólicos em estudos de curto prazo³⁻⁹

OBJETIVOS

- O objetivo primário deste estudo de extensão aberta (OLE) é avaliar a segurança a longo prazo e a tolerabilidade da lurasidona em pacientes com esquizofrenia que continuaram recebendo lurasidona (LUR-LUR) ou substituíram a risperidona (RIS-LUR) após 12 meses de tratamento duplo-cego; a avaliação da eficácia a longo prazo foi um objetivo secundário principal

MÉTODOS

- O estudo de 12 meses, duplo-cego, controlado por ativo incluiu pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis entre 18 e 75 anos de idade com diagnóstico de esquizofrenia; os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para lurasidona (dose flexível, 40-120 mg/dia) ou risperidona (dose flexível, 2-6 mg/dia); os resultados primários de segurança e eficácia para a fase duplo-cega do estudo foram relatados em outro lugar¹⁰
- Os pacientes que completaram o estudo duplo-cego de 12 meses tiveram a opção de continuar na fase de OLE de 6 meses
 - Os pacientes que continuaram na OLE receberam 3 dias de *washout* com placebo seguido de lurasidona 80 mg/dia, independentemente da alocação do tratamento duplo-cego
 - Após 1 semana, a lurasidona poderia ser administrada flexivelmente de 40 mg/dia a 120 mg/dia.
- A estatística descritiva avaliou a segurança e a eficácia usando abordagens de última observação relatada (LOCF) e caso observado (OC)

RESULTADOS

Figura 1. Disposição dos Pacientes

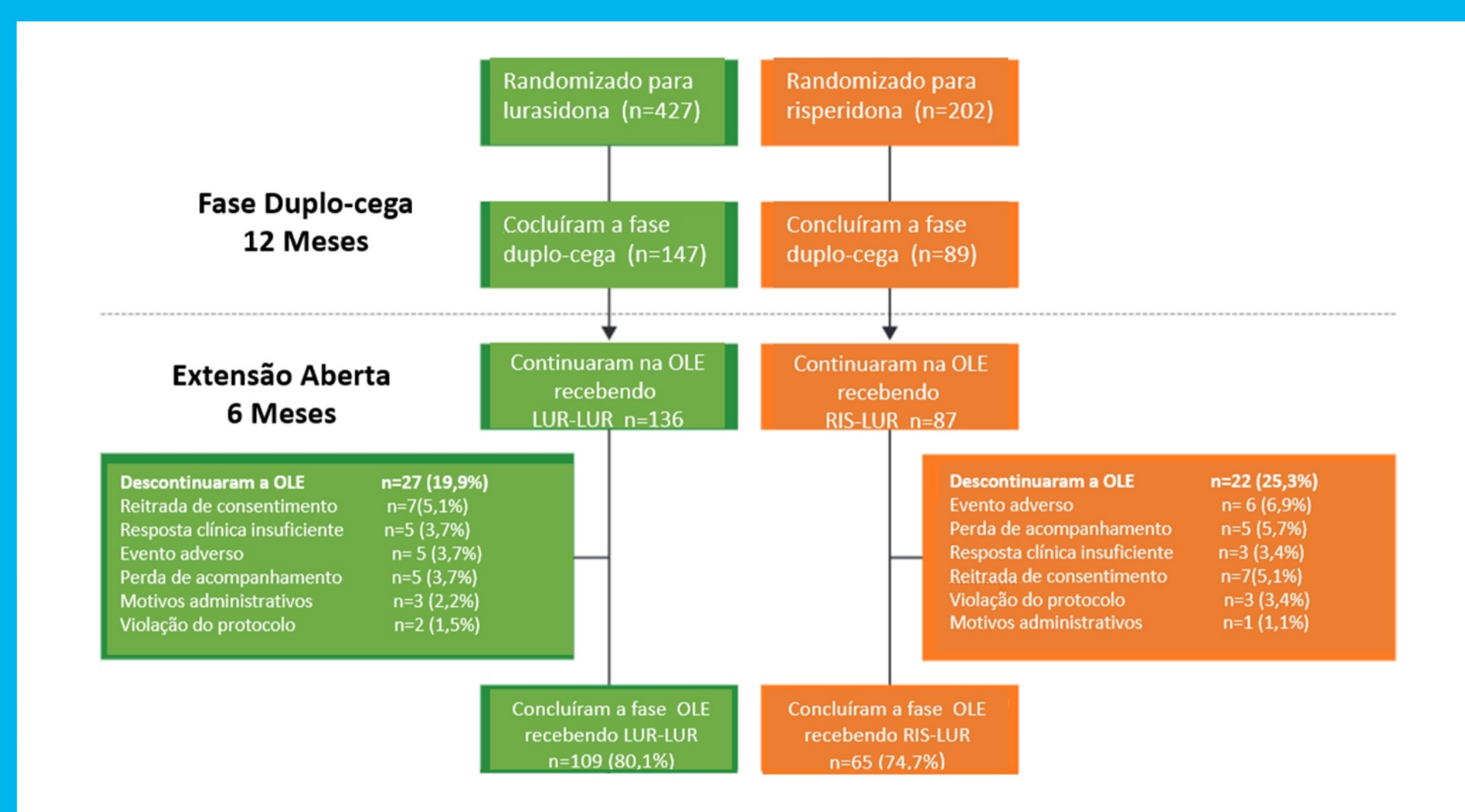
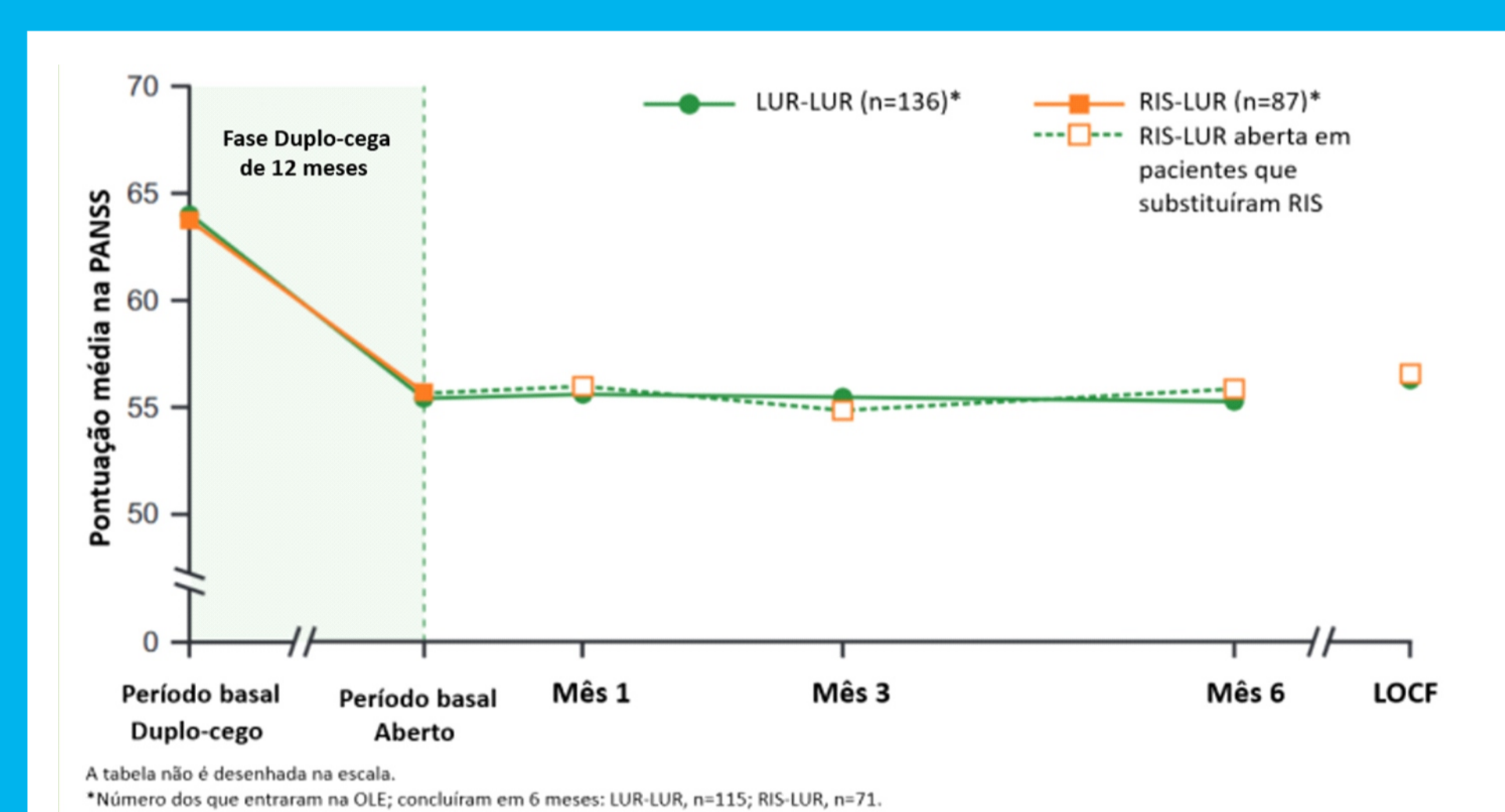


Tabela 1. Características Clínicas e Dados Demográficos do Período Basal (População de Segurança)

Parâmetro	LUR-LUR (n=136)	RIS-LUR (n=87)
Sexo masculino, n (%)	102 (75)	58 (67)
Raça, n (%)		
Caucasiana	50 (37)	39 (45)
Negra	67 (49)	40 (46)
Asiática	6 (4)	1 (1)
Outros	13 (10)	7 (8)
Idade, anos, média (SD)	43,9 (10,7)	42,8 (10,8)
Duração da doença, anos, média (SD)	16,9 (10,7)	17,6 (11,9)
Pontuação total na PANSS, período basal da OLE, média (SD)	55,4 (13,6)	55,5 (11,2)
CGI-S, período basal da OLE, média (SD)	2,8 (0,8)	2,9 (0,8)
MADRS, período basal da OLE, média (SD)	5,1 (5,6)	4,3 (4,4)

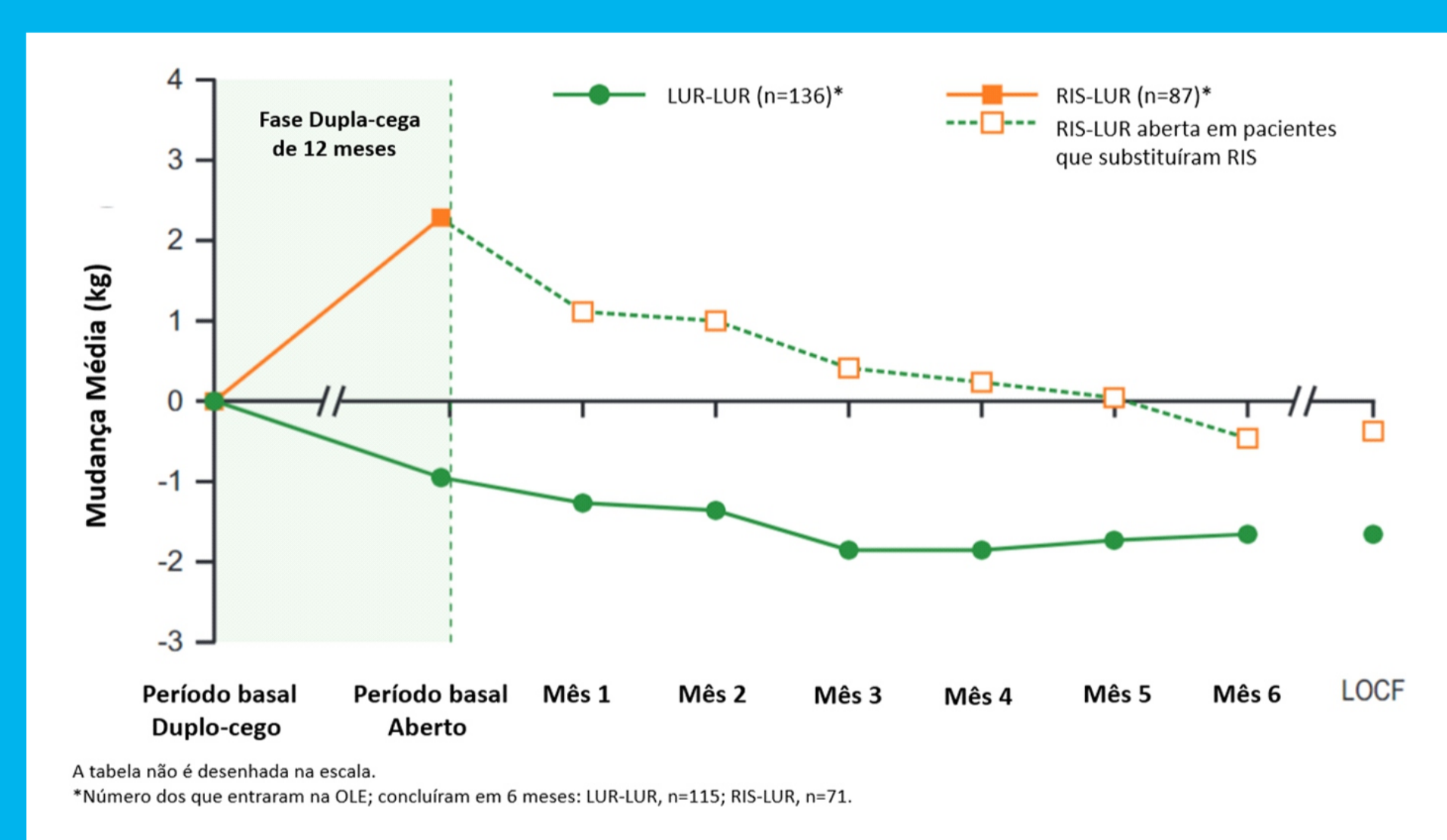
- Durante o estudo duplo-cego, a dose média diária em pacientes tratados com lurasidona foi de 84,7 ± 21,8 mg/d e 4,3 ± 1,0 mg/d em pacientes tratados com risperidona
- Durante a OLE, a dose média diária de lurasidona foi de 81,1 ± 13,8 mg/d

Figura 2. Pontuação Total na PANSS – Estudo Duplo-cego e Extensão Aberta (OC)



- As pontuações na escala de Impressão Clínica Global-Gravidade (CGI-S) média e na Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) média mostraram um padrão similar de melhoria durante o estudo duplo-cego que foi mantido ao longo da OLE

Figura 3. Mudança de Peso – Estudo Duplo-cego e Extensão Aberta (OC)



- Durante a OLE, ganho de peso ≥ 7% foi observado em 3% dos pacientes com lurasidona e 2% dos pacientes que substituíram a risperidona; perda de peso ≥ 7% foi observada em 6% dos pacientes que continuaram com lurasidona e 15% dos pacientes que substituíram a risperidona

Tabela 2. Eventos Adversos Emergentes do Tratamento (TEAEs) Durante a Extensão Aberta em Pacientes que Substituíram Risperidona por Lurasidona, Incidência ≥ 3% (População de Segurança)

Evento Adverso, n (%)	RIS-LUR (n=87)
≥1 TEAE	51 (58,6)
TEAE grave	3 (3,4)
TEAE relacionado a sintomas extrapiramidais	6 (6,9)
TEAE relacionado ao metabolismo	5 (5,7)
Descontinuação decorrente de TEAE	6 (6,9)
TEAEs mais comuns	
Dor de cabeça	7 (8,0)
Distúrbio psicótico	6 (6,9)
Ansiedade	6 (6,9)
Insônia	5 (5,7)
Parkinsonismo	5 (5,7)
Náusea	3 (3,4)
Vômito	3 (3,4)
Aumento da creatinina fosfoquinase sérica	3 (3,4)
Nasofaringite	3 (3,4)
Dor nas costas	3 (3,4)

- A maioria dos pacientes que substituíram a risperidona pela lurasidona relatou eventos adversos (EAs) leves (41,4%) ou moderados (32,2%); 5 (5,7%) pacientes relataram um EA classificado como severo
- Houve 1 morte durante o estudo decorrente de um suicídio consumado em um paciente que administrou 80 mg/d de lurasidona no Dia 22 da OLE

Figura 4. Nível de Prolactina – Estudo Duplo-cego e Extensão Aberta (OC)

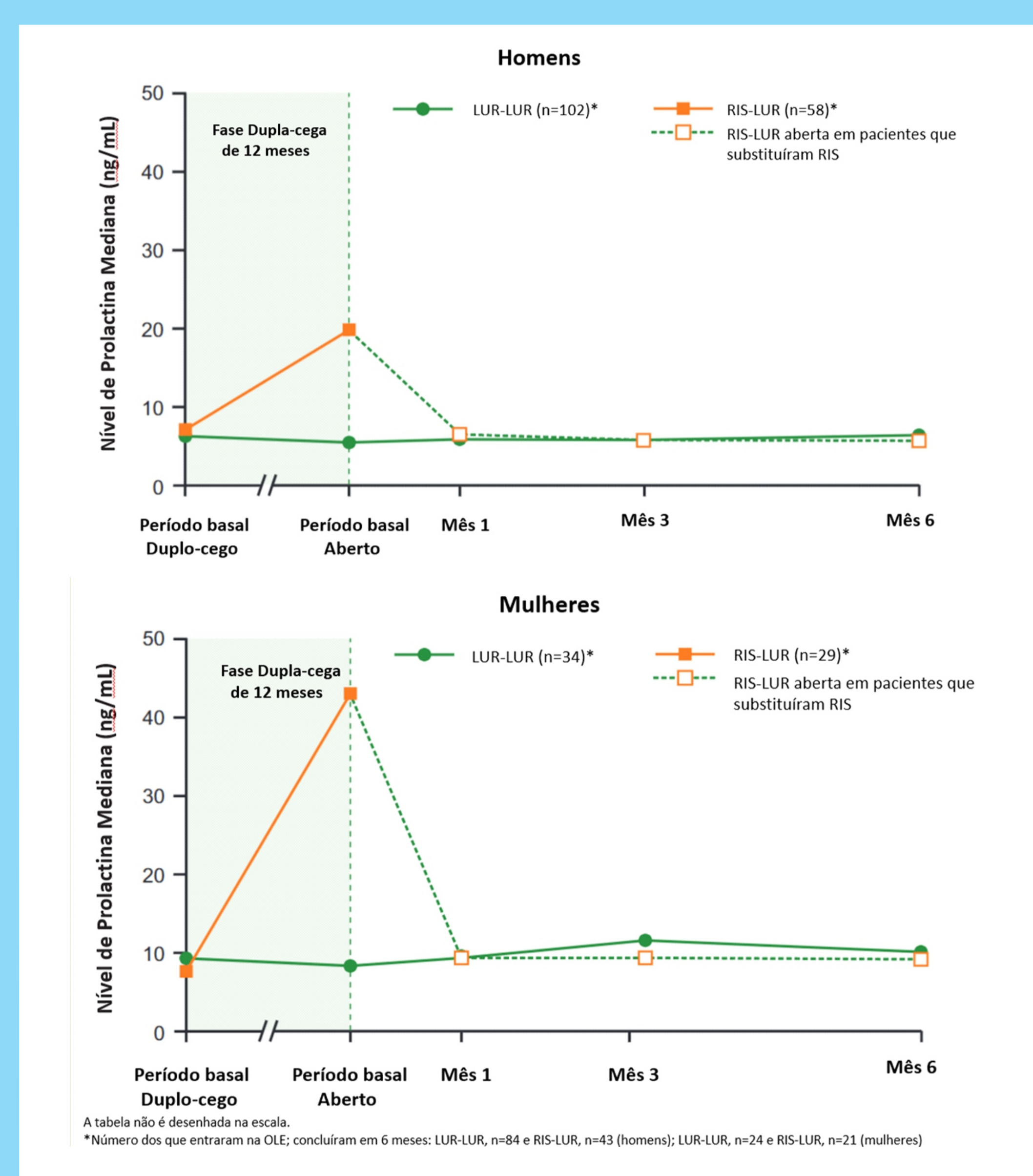
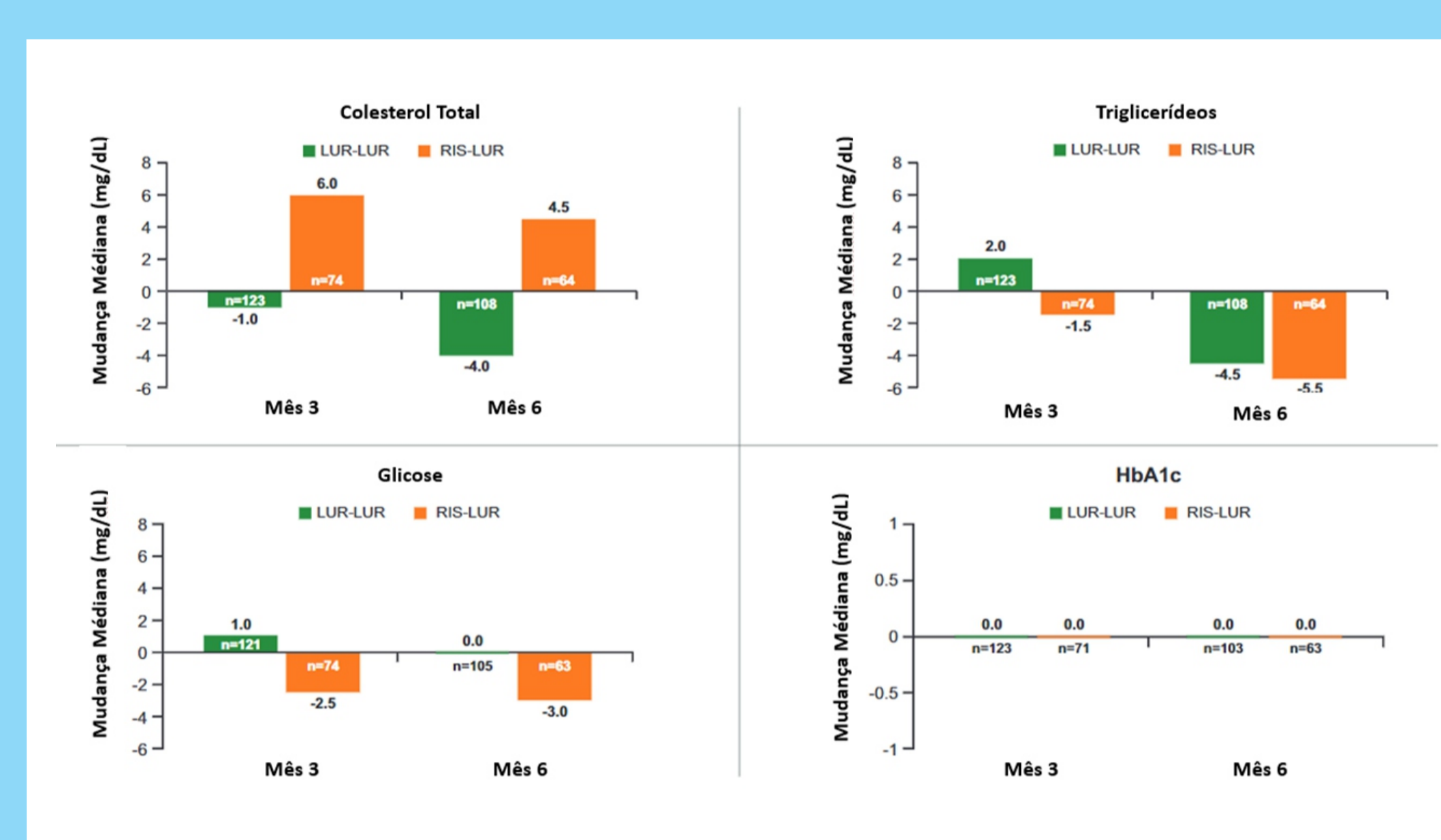


Figura 5. Mudança Mediana nos Parâmetros Metabólicos Durante a Extensão Aberta de 6 Meses (OC)



CONCLUSÃO

- A substituição para o tratamento com lurasidona após 12 meses de tratamento duplo-cego com risperidona foi segura, bem tolerada e associada à melhoria no peso, nos parâmetros metabólicos individuais e nos níveis de prolactina
- A lurasidona manteve efetivamente a estabilidade clínica tanto em pacientes que continuaram recebendo lurasidona quanto naqueles que fizeram a transição da risperidona para a lurasidona
- Lurasidona foi, de modo geral, segura e bem tolerada em pacientes que completaram 18 meses de tratamento; não foram identificadas novas preocupações de segurança

REFERÊNCIAS

- Zhang JP, Malhotra AK. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011;7:9-37.
- Smidt C, et al. Eur J Psychiatr. 2012;26:41-49.
- Nakamura M, et al. J Clin Psychiatry. 2009;70:829-836.
- Meltzer HY, et al. Am J Psychiatry. 2011;168:957-967.
- Ogasa M, et al. Psychopharmacology (Berl). 2013;225:519-530.
- Nasrallah HA, et al. J Psychiatr Res. 2013;47:670-677.
- Loebel A, et al. Schizophr Res. 2013;145:101-109.
- Loebel A, et al. Am J Psychiatry. 2014;171:160-168.
- Loebel A, et al. Am J Psychiatry. 2014;171:169-177.
- Citrome L, et al. Int Clin Psychopharmacol. 2012;27:165-176.

DISCLOSURE

Apoiado pelo financiamento da Sunovion Pharmaceuticals Inc.

Material destinado exclusivamente à classe médica. Novembro/2022