

## Droga Órfã: Surgimento de um Novo Conceito

Sigride Thome-Souza, Kette D. R. Valente

Laboratório de Neurofisiologia Clínica, Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas,  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP

### RESUMO

**Introdução:** A partir de 2007, quatro novas drogas anti-epilépticas foram aprovadas, o acetato de eslicarbazepina, lacosamida, rufinamida e estiripentol. Destas drogas, duas aparecem como drogas órfãs, ou seja, drogas desenvolvidas especificamente para o tratamento de uma síndrome-específica, sendo essas, o estiripentol, indicada na Síndrome de Dravet e a rufinamida, na Síndrome de Lennox-Gastaut. **Objetivo:** Revisar a eficácia, tolerabilidade e efeitos adversos das novas drogas, em especial das drogas órfãs. **Método:** Estudos foram selecionados de banco de dados eletrônicos. A análise destes estudos averiguou a eficácia, efetividade, efeitos adversos mais comuns, raros e de longo prazo assim como a comparação com os fármacos existentes. **Conclusões:** O desenvolvimento de drogas específicas no tratamento das síndromes epiléticas constitui-se na pedra angular do tratamento da epilepsia, minimizando o tempo até o alcance do controle de crises, com conseqüente menor tempo de exposição aos efeitos deletérios da epilepsia.

**Unitermos:** droga órfã; estiripentol; rufinamida; Síndrome de Dravet; Síndrome de Lennox-Gastaut.

### ABSTRACT

#### *Orphan drug: arisement of new concept*

**Introduction:** Four new antiepileptic drugs have been approved since 2007, eslicarbazepine acetate, lacosamide, rufinamide and stiripentol. Out of these, two drugs are orphan drugs, that is, drugs specifically designed for the treatment of a specific epileptic syndrome, such as stiripentol for Dravet Syndrome and rufinamide for Lennox-Gastaut Syndrome. **Objective:** to review the efficacy, tolerability and adverse effects of the newly released drugs, especially of both orphan drugs. **Methodology:** Studies were selected from electronic data base. Analyses of these studies ascertained the most common, rare and long-term adverse effects, efficacy, and effectiveness, as well as comparison with existing drugs. **Conclusions:** The development of specific drugs in the treatment of epileptic syndromes constitutes the cornerstone in the treatment of epilepsy, minimizing the time needed to achieve seizure control, with consequent reduced exposure to the deleterious effects of epilepsy.

**Keywords:** orphan drug; stiripentol; rufinamide; Dravet Syndrome; Lennox-Gastaut Syndrome.

### INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de drogas específicas no tratamento das doenças raras tem se desenvolvido há mais de 25 anos.<sup>1</sup> A partir destes estudos, surge o conceito de droga órfã, sendo sua farmacologia clínica a “pedra angular” no desenvolvimento dessas drogas, uma vez que possui as características necessárias para melho-

rar a qualidade e a quantidade de informações imprescindíveis para satisfazer normas regulamentares à sua administração. É possível orientar o desenvolvimento dessas medicações com eficiência devido a perfeita relação e compreensão das vias, biomarcadores, dose-resposta, relações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, análise quantitativa, modelagem e ensaios clínicos.<sup>2</sup>

Em 2007, quatro novas drogas antiepilépticas (DAE) foram aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*). São elas o acetato de eslicarbazepina (ESL), a lacosamida (LCM), a rufinamida (RUF) e o estiripentol (STP). Destas, duas aparecem como drogas órfãs, desenvolvidas especificamente para o tratamento de uma síndrome-específica, sendo no caso o estiripentol (STP) para Síndrome de Dravet (apenas na Europa) e a rufinamida, para Síndrome de Lennox-Gastaut (na Europa e nos EUA).

Este artigo se propõe a realizar uma revisão da literatura pertinente em busca de dados atualizados sobre as características farmacológicas, manejo e dados clínicos e vantagens e desvantagens associadas ao seu uso.

## ESLICARBAZEPINA

O acetato de eslicarbazepina (ELS) é um derivado da oxcarbazepina aprovado para uso como terapia de adição nas epilepsias parciais refratárias em adultos; age do ponto de vista farmacológico através do bloqueio do canal de sódio. A ESL também é o metabólito primário da oxcarbazepina, sendo que a principal diferença entre as duas é que, após a ingestão da ELS, há uma exposição reduzida da própria OXC para a L-licarbazepina.

A ELS pode ser dada uma vez ao dia em associação com a DAE pré-existente, na dose de 800mg a 1200mg/dia. Estudo clínico recente apresentou taxas de respostas de 37% com 120 mg/dia, 40% com 800 mg/dia e 17% com 400mg/dia, comparado ao placebo (13%). Associou-se a tontura, sonolência, cefaleia, incoordenação motora, náuseas, vômitos e fadiga.<sup>3</sup> Um ponto que permanece em discussão (sem contestar a eficácia da ELS) é a diferença entre a OXC e ELS, visto que as duas são pró-drogas do mesmo metabólito ativo, mas sugere que a ELS tem melhor tolerabilidade e foi mais eficaz no controle de crises parciais refratárias.

## LACOSAMIDA

A lacosamida (LCM) foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 28 de outubro de 2008 como terapia de adição na epilepsia parcial refratária em indivíduos com idade acima de 17 anos. O mecanismo de ação descrito é a melhora seletiva da inativação dos canais lentos de sódio voltagem dependentes, mecanismo esse facilitado pela proteína 2 mediadora de resposta a colapsina. Parcialmente eliminada na urina na forma inalterada e parcialmente metabolizada no metabólito inativo O-desmetil. Não foi observada interação farmacocinética importante com outras DAE.<sup>4-5</sup>

As doses de 200 a 600mg/dia foram efetivas no controle de crises parciais refratárias, mas somente a faixa de 200 a

400mg/dia têm sido aprovadas, pois doses superiores não somaram efeitos e aumentaram as taxas de descontinuidade devido ao aumento dos efeitos adversos (especialmente tontura). Em análises *post-hoc* observou-se que, quando a LCM foi associada a DAE bloqueadoras de canais que não o de sódio, a tolerabilidade e a taxa de respondedores foram maiores, em se associando aos bloqueadores de canais de sódio clássicos, como a carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína e lamotrigina.<sup>6</sup>

Estudo retrospectivo realizado por Guilhoto et al. (2011)<sup>7</sup>, com análise por 2 anos de seguimento em indivíduos com idade até 21 anos, relatou boa eficácia, com redução média das crises em 39,6% e 37,5% em 6 de 16 pacientes, e redução de 50% ou mais das crises, sem efeitos adversos importantes, mas 25% dos pacientes apresentaram graves efeitos adversos, como depressão e ideação suicida.

A tolerabilidade da LCM é semelhante a observada com outros bloqueadores de canais de sódio, tendo como efeitos adversos (dose-dependente) tontura, náuseas, vômitos e transtornos visuais, que melhoram após redução da dose.<sup>8</sup>

Reações de hipersensibilidade são relatadas, apesar de sua raridade. Um paciente em fase III de ensaio clínico evoluiu com hepatite e nefrite consistente com reação de hipersensibilidade a multiorgão, também conhecida com Síndrome de DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Outros casos de *rash* com aumento concomitante dos níveis séricos de transaminases foram relatados, assim como pacientes que desenvolveram miocardite e hepatite após iniciar uso de lacosamida.<sup>9-10</sup>

## DROGAS ORFÃS

### Estiripentol

O estiripentol (STP) foi a primeira DAE que obteve a designação de droga órfã pela Agência Médica Europeia, em 2001. Foi registrado como droga órfã na Europa em 2007, para o uso nas crises tônico-clônicas generalizadas dos pacientes com Síndrome de Dravet, em terapia de adição ao ácido valpróico (VPA) e clobazam (CLB), baseados em dois ensaios clínicos placebo-controlados.<sup>11</sup> A Síndrome de Dravet é uma síndrome epiléptica fármaco resistente, com poucas opções terapêuticas disponíveis satisfatórias, sendo ainda a melhor opção a associação VPA e benzodiazepínico. Algumas DAE, como carbamazepina (CBZ), lamotrigina (LTG) e vigabatrina (VGB), são evitadas pelo risco de aumento de crises; outras, como levetiracetam (LEV), brometos e dieta cetogênica, são utilizadas com opções terapêuticas adjuvantes, com bons resultados.

O STP age como modulador alostérico do receptor GABA<sub>A</sub>, principalmente a subunidade alfa-3, que está relacionada ao desenvolvimento do SNC, levando a aumento relevante na concentração sérica do receptor GABA<sub>A</sub>

recombinante e neuronal. A expressão da subunidade alfa-3 é regulada pelo desenvolvimento e apresenta altos níveis no cérebro imaturo. Tal premissa poderia explicar porque essa medicação apresenta boa eficácia nas epilepsias que se iniciam na primeira infância, como a Síndrome de Dravet.<sup>12</sup> O STP também inibe o sistema hepático do P450 (CYP), resultando em aumento da concentração das DAE metabolizadas concomitantemente pela CYP, como ocorre com o clobazam (CLB), através do CYP 2C19. Assim sendo, a associação aumenta a concentração do CLB e do norclobazam, que é o metabólito ativo do CLB.<sup>13</sup> A eficácia do STP foi confirmada em dois estudos randomizados placebo-controlados independentes, conduzidos na Itália e França, com 23 pacientes e 41 pacientes, respectivamente, e eficácia de 67% e 71%. Na meta-análise desses dois estudos, foi encontrada um *odds ratio* de 42 dos respondedores ao STP em relação ao placebo.<sup>14</sup> A longo prazo, foi observada manutenção de sua eficácia, associada ao VPA e benzodiazepínico (BZD), principalmente em crianças abaixo de 2 anos de idade e com correlação negativa com a cognição.<sup>11</sup> Estudos realizados no Japão mostraram resultados de 61% e 48%, em uso a curto e longo prazo, respectivamente, mas ressaltando que o STP não foi utilizado em associação ao CLB e VPA nesses casos.<sup>15</sup>

### Rufinamida

A rufinamida (RUF) foi aprovada como terapia de adição na Europa e Estados Unidos como uma DAE órfã no tratamento da Síndrome de Lennox-Gastaut.<sup>16</sup>

Em estudo aberto duplo cego com 124 pacientes durante 432 dias (média de 10 a 1149 dias), somente 34% dos pacientes continuaram em acompanhamento e 66% descontinuaram devido à eficácia não satisfatória (41%), efeitos adversos (10%) e outras causas (15%). Cinquenta e cinco pacientes (45%) apresentaram redução superior a 50% no controle das crises epiléticas, sendo que, destes, dois ficaram livre de crises. Os efeitos adversos mais observados foram vômitos (30%), mas também houve relato de cefaléia e sonolência. No geral, apresenta uma boa eficácia a longo-prazo.<sup>17</sup>

Alguns estudos observacionais sugerem que a RUF possa ser eficaz nas epilepsias focais e em outras encefalopatias epiléticas que não a Síndrome de Lennox-Gastaut.<sup>17-19</sup> Na descrição retrospectiva de três casos de epilepsia com ausências mioclônicas, foram observados resultados promissores no uso da RUF como adjuvante, com respostas excelentes (controle completo das crises epiléticas em dois desses pacientes, e um com eficácia de 50%).<sup>20</sup>

Na busca de novas opções terapêuticas para a síndrome de Dravet foi realizado um estudo multicêntrico europeu (Alemanha, Itália e Suécia) para testar o efeito terapêutico e tolerabilidade, na síndrome de Dravet, como terapia de adição. Foram incluídos 20 pacientes, com idade variável

de 3 a 23 anos (média de 12,2 anos), sendo que, desses, dezesseis apresentavam mutação no canal de sódio SCN1A, seis mutação truncada, dez mutação *missense* e quatro resultaram negativos. A taxa de respondedores desse grupo ao final de 6 meses foi de 20% e, após 18 meses, 5%, com taxas de retenção de 45% com 6 meses, 15% com 18 meses e somente um paciente, após 34 meses. Dos pacientes que interromperam o tratamento, seis (30%) pacientes o fizeram devido ao agravamento das crises, nove (45%) por falta de resposta e dois (10%) devido a efeitos adversos.<sup>21</sup> Estudos *in vitro* sugerem que o modo de ação da RUF se dá pela modulação da atividade dos canais de sódio, prolongando o estado de inativação do canal.<sup>22</sup> Os autores postulam que, assim como observado em modelos de ratos com epilepsia mioclônica grave da infância (nos quais se observou uma perda importante da corrente de sódio nos interneurônios GABAérgicos hipocâmpais), tais achados poderiam apontar para as possíveis causas da Síndrome de Dravet. Os bloqueadores de canais de sódio, como a PHT, CBZ e LTG, poderiam agravar as crises, em especial as epilepsias ausência e mioclônicas, e a ação RUF nesses canais poderia explicar a baixa eficácia e a piora de crises nesses pacientes.

Estudo realizado em adultos com epilepsia parcial refratária mostrou resultado pouco satisfatório no controle de crises, com uma redução média de 20% das crises com doses de 3200mg/dia de rufinamida. Análise *post-hoc* observou que a rufinamida não apresentou impacto no controle de crises quando em associação com a CBZ em relação aos que não a utilizaram em associação com a CBZ. Tal fato enfatiza que o uso de dois bloqueadores de canais de sódio interfere no tratamento de epilepsia parcial refratária.<sup>23</sup>

### DISCUSSÃO

Das DAE liberadas em 2007, é possível observar que a ESL e a LCM apresentam índices de eficácia modestos em relação as DAE existentes, assim como a presença de efeitos adversos.

Por outro lado, a busca de drogas síndrome-específicas, ou mesmo um esquema terapêutico direcionado a um tipo de crise tem se tornado objetivo entre pesquisadores que trabalham com pessoas portadoras de epilepsia, pois essa conduta minimizaria o tempo até o alcance do controle de crises, conseqüentemente com menor tempo de exposição aos efeitos deletérios que as crises epiléticas podem causar ao indivíduo, seja do ponto de vista social, econômico, assim como cognitivo ou mesmo risco de morte.

### AGRADECIMENTOS

Dra. Evelyn Kuczinsky pela revisão do texto.

## REFERÊNCIAS

- Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu K, Coté TR. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. *Nature Rev. Drug Discov* 2010; 9:519-22.
- Bashaw ED, Huang SM, Coté TR, Pariser AR, Garnett CE, Burckart G, Zhang L, Men AY, Le CD, Charlab R, Gobburu JV, Lesko LJ. Clinical pharmacology as a cornerstone of orphan drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 31:795-6.
- Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 89:278-85.
- Kellinghaus C. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5:757-66.
- Cawello W, Nickel B, Eggert-Formella A. No pharmacokinetic interaction between lacosamide and carbamazepine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:459-71.
- Sake JK, Hebert D, Isojima J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010; 24:1055-68.
- Guilhoto LMFF, Loddenkemper T, Gooty VD, et al. Experience with lacosamide in a series of children with drug-resistant focal epilepsy. *Pediatr Neurol* 2011; 44:414-9.
- Wehner T, Bauer S, Hamer HM, Hattemer K, Immisch I, Knake S, Nowak M, Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. Six months of postmarketing experience with adjunctive lacosamide in patients with pharmaco resistant focal epilepsy at a tertiary epilepsy.
- Vimpat® prescribing information. UCB, Inc., April 2011. Available at <www.vimpat.com>.
- Lacosamide Drug Facts and Comparisons 4.0. Efacts [online]. 2011. Available from Wolters Kluwer Health, Inc.
- Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(Suppl 2):16-8.
- Fisher JL. The effects of stiripentol on GABA(A) receptors. *Epilepsia*. 2011; 52(Suppl 2):76-8.
- Giraud C, Treluyer JM, Rey E, Chiron C, Vincent J, Pons G, Tran A. In vitro and in vivo inhibitory effect of stiripentol on clobazam metabolism. *Drug Metab Dispos* 2006; 34:608-11.
- Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia*. 2008; 49:343-8.
- Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2009; 50:2362-8.
- Glaser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70:1950-8.
- Kluger G, Haberlandt E, Kurlmann G, Ernst JP, Runge U, Schneider F, Makowski C, Boor R, Bast T. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 17:546-8.
- Coppola G, Grosso S, Franzoni E, Veggiotti P, Zamponi N, Parisi P, Spalice A, Habetswallner F, Fels A, Verrotti A, D'Aniello A, Mangano S, Balestri A, Curatolo P, Pascotto A. Rufinamide in refractory childhood epileptic encephalopathies other than Lennox-Gastaut syndrome. *Eur J Neurol* 2010; 18:246-51.
- Vendrame M, Loddenkemper T, Gooty VD, Takeoka M, Rotenberg A, Bergin AM, Eksioglu YZ, Poduri A, Duffy FH, Libenson M, Bourgeois BF, Kothare SV. Experience with rufinamide in a pediatric population: a single center's experience. *Pediatr Neurol* 2010; 43:155-8.
- Häusler M, Kluger G, Nikanorova M. Epilepsy with myoclonic absences - favourable response to add-on rufinamide treatment in 3 cases. *Neuropediatrics* 2011; 42(1):28-9.
- Mueller A, Boor R, Coppola G, Striano P, Dahlin M, von Stuelpnagel C, Lotte J, Staudt M, Kluger G. Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2011; 21:282-4.
- Arroyo S. Rufinamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4:155-62.
- Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2011 Apr; 24(2):159-64.

### Correspondência para:

Sigrilde Thome-Souza  
 Departamento de Psiquiatria – Hospital das Clínicas – FM-USP  
 Rua Ovídeo Pires de Campos, 785  
 CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brasil  
 Tel.-Fax: (011)2661-6518  
 E-mail: <sigridethome@hcnet.usp.br>