

MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACION

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN CANNABIS MEDICINAL

Por medio de la presente, se remite un Protocolo de Ensayo Clínico para evaluar la efectividad, seguridad y tolerabilidad del Cannabis como adyuvantes en pacientes adolescentes y adultos con epilepsia refractaria, el cual será realizado en el Hospital "El Cruce" Néstor Kirchner, quien suscribe esta nota será su investigadora principal.

Sin más, aprovecho la ocasión para saludarlo atentamente.



Prof. Dra Silvia Kochen
Investigadora, Consejo Nacional
de Investigaciones Científicas y
Técnicas (CONICET). Prof. Fac.
Medicina, Univ. Nacional de
Buenos Aires (UBA)
Directora Unidad Ejecutora en
Neurociencias y Sistemas
Complejos (ENyS), CONICET -
Univ. Nacional A. Jauretche
(UNAJ) - Hosp. El Cruce "N.
Kirchner", F. Varela, Pcia Buenos
Aires. Jefa Sección de Epilepsia,
Div. Neurología, Hosp. "R. Méjia",
Ciudad de Buenos Aires

Dr. Marcelo Monte

(221) 5340776

calle 51 N° 337 4 Phls

PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO

Objetivo

Estudio diseñado para evaluar la efectividad, seguridad y tolerabilidad del cannabis como adyuvante terapéutico en pacientes adolescentes y adultos con epilepsia refractaria al tratamiento convencional farmacológico y no farmacológico.

Material y métodos

Diseño


Se llevará a cabo un estudio multicéntrico nacional, observacional, de cohorte prospectiva de efectividad, evaluada mediante un diseño antes-después no controlado (serie temporal).

Población elegible

Serán considerados elegibles para el estudio pacientes de 18 a 60 años de edad, con epilepsias refractarias bajo criterios de inclusión y exclusión estrictamente definidos, reclutados en una primera etapa en la Sección de Neurociencias, Epilepsia, del Hospital El Cruce Nestor Kirchner y derivados por las neurólogas de los centros participantes del estudio, Sección de Epilepsia del Hospital "R.Mejía", CABA y del Servicio de Neurología del Hospital Rossi, La Plata, Provincia de Buenos Aires. Y en una segunda etapa (confirmadas CABA y las provincias de Santa Fe, Córdoba, Mendoza, Neuquén, Salta y Tucumán). La inclusión de pacientes de otras provincias podrá hacerse a través de los centros de referencia o por autorización del investigador responsable de un nuevo centro participante, siempre que cumpla con los criterios de inclusión de centros: disponibilidad de neuróloga/o. El período de reclutamiento será de de 1 año (a partir de marzo de 2019) y el seguimiento por 6 meses.

Criterios de Inclusión:

Pacientes adolescentes o adultos con epilepsias refractarias definidas como aquellos que no respondieron a las drogas antiepilépticas tradicionales y



nuevas, a la dieta cetogena, estimulador del nervio vago, y que no son candidatos para la cirugía o no respondieron a la cirugía.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico no confirmado, que reciben corticoides, que no pasaron por las alternativas terapéuticas previas o no adhirieron correctamente a las drogas anticonvulsivantes.
- Convulsiones secundarias a desórdenes metabólicos, tóxicos, infecciosos o psicogénicos o abuso de drogas o convulsiones relacionadas con una enfermedad aguda.
- Insuficiencia cardíaca, renal, hepática, pancreática, o disfunción hematológica con valores sobre los límites normales de creatinina y urea; valores 2 veces el límite normal de transaminasas, lipasa y amilasa sérica; plaquetas $< 80000/\text{mm}^3$, y recuento de glóbulos blancos $< 3000/\text{mm}^3$.
- Condición médica severa no controlada como: enfermedad hepática, cirrosis, hepatitis crónica (hepatitis B o C), diabetes no controlada (definida como glucosa sérica $> 150 \text{ mg}\%$), infecciones activas (crónicas o agudas) o infecciones severas no controladas, sangrados activos.
- Pacientes cuyas familias no accedan a cumplir con los requerimientos y visitas del estudio, o a criterio del médico tratante presenten alto riesgo de incumplimiento del protocolo.
- Alergia a alguno de los componentes del aceite de cannabis.
- Pacientes que recibieron preparados caseros o comerciales de cannabinoides en los 7 días previos al inicio del estudio. En estos casos se realizará una pesquisa en orina en búsqueda de metabolitos; ante la positividad el paciente podría incluirse luego de un periodo de lavado o *wash-out* de 7 días o menor si presenta negativización de los metabolitos urinarios.
- Pacientes que cambiaron la medicación o de anticonvulsivantes durante los 30 días previos al inicio del estudio. En este caso el paciente podrá ser incluido luego de la evaluación de la respuesta clínica por el médico tratante.

Muestra

La cohorte estará integrada por una muestra consecutiva de todos los pacientes elegibles reclutados en los diferentes centros participantes del estudio.

La disponibilidad estimada de pacientes elegibles reclutables en 1 año es de 40 en el Hospital El Cruce, y de 20 en el resto del país.

Todos los pacientes reclutados se registrarán en el "Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del uso Medicinal de la Planta de Cannabis, sus Derivados y Tratamientos No Convencionales".



Intervención

Se usará aceite de cannabis que contenga una concentración de CBD de 95% o mayor en relación a THC. ANMAT ha autorizado su ingreso al país como medicamento por la vía del acceso de excepción (Disposición 10401/2016) para tratamiento de epilepsias refractarias. El producto será provisto por el Laboratorio Flos Innovation, representante en Argentina de Hemps Meds (USA) en forma gratuita. Se ofrecerá la continuación del tratamiento en aquellos pacientes que el estudio demostró la efectividad del producto de investigación.

Previo a la administración a los pacientes se enviarán muestras de distintos lotes al ANMAT para verificar la concentración homogénea de CBD y asegurar que la dosis administrada a los pacientes sea precisa y predecible.

La dosis de inicio será de 200 mg/ día de CBD dividida en 2 dosis. El ajuste de la dosis se efectuará analizando cada caso individualmente según el monitoreo efectuado cada 3-4 semanas.

Criterios de Eliminación:

- Ante la aparición de EA severos (diarrea, neumonía, pérdida de peso) se retira el fármaco y se registra como **fracaso por intolerancia**.
- Si se observa aumento en el número de crisis o *status epilepticus* se retira el fármaco y se registra como **fracaso terapéutico**.

Si el paciente no responde, se aumenta la dosis de acuerdo al protocolo siguiente. Si el paciente mejora, se mantiene la dosis para maximizar las mejoras en ese nivel. Después de 3-4 semanas de la introducción del fármaco, se aumentará la dosis total diaria gradualmente con incrementos iguales a la dosis de inicio (es decir, 20 mg/día) cada semana hasta el paciente quede libre de crisis, se observa falta de tolerancia o hasta lograr una dosis

máxima de hasta 400 mg/día. El rango terapéutico es generalmente entre 300 mg/día. Durante el estudio se mantendrán estables las dosis de las drogas antiepilépticas, excepto en casos individuales, por ejemplo en el caso de modificación de niveles séricos asociados a cambios clínicos significativos. Solamente las dosis de clobazam serán reducidas por la posibilidad de efectos adversos.

Durante el estudio se mantendrán estables las dosis de las drogas antiepilépticas, excepto en casos individuales, por ejemplo en el caso de modificación de niveles séricos asociados a cambios clínicos significativos. Solamente las dosis de clobazam serán reducidas por la posibilidad de efectos adversos.

Variables de estudio

El **resultado primario de efectividad** será el número de crisis diarias reportadas por el paciente o por sus familiares o cuidadores en el registro estandarizado entregado previo al inicio del estudio para la frecuencia de crisis.

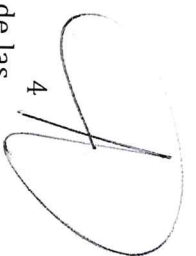
Como **variables de resultado secundarias** se estudiarán:

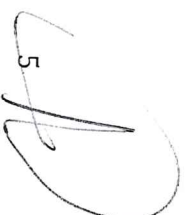
Para efectividad:

- **Tasa de respuesta:** proporción de pacientes que alcanzan una reducción en el número de crisis de al menos 30% mantenidas por un período no < a 6 meses.
- **Proporción de pacientes libres de crisis:** definido como ninguna convulsión de ningún tipo por al menos 12 meses o un período de tiempo que duplique el intervalo máximo intercrisis basal (Liga Internacional de Epilepsia, ILAE).
- **Intervalo máximo intercrisis:** tomado del horario documentado en el registro de crisis para cada período previo a cada control.
- **Calidad de vida:** medida con la versión validada al español del cuestionario *QOLIE-31* (Cramer JA, 1998)

Para seguridad y tolerancia:

- **Síntomas y signos de efectos adversos (EA) comunes del CBD:** registrados diariamente en el formulario estandarizado.
- **Efectos adversos severos:** que requirieron cambio de medicación o consulta a emergencia.
- **Función hepática y renal:** hepatograma, urea y creatinina al inicio y cada 4 semanas.

4


5


Para adherencia:

- **Niveles en sangre de las drogas antiepilépticas:** según práctica clínica habitual. No se dosarán niveles de CBD cuantitativamente en sangre dado que no es una técnica disponible en los centros participantes.
- **Cantidad de CBD recibida:** mediante control del volumen remanente de aceite en cada visita.

Otras variables de estudio

Se registrarán: tipo de EE, tipo de crisis, etiología, hallazgos EEG, EEG-poligrafía y/o video-EEG, fármacos antiepilépticos y otros tratamientos no farmacológicos recibidos. Los tipos de crisis epilépticas, síndromes epilépticos y tipos de epilepsia serán considerados de acuerdo a la clasificación de la ILAE (Engel 2001, 2006; Berg y col., 2010). También se evaluarán examen físico y neurológico, antecedentes personales y familiares de convulsiones febriles y epilepsia y otras enfermedades neurológicas. Adicionalmente, se realizarán estudios de imágenes TAC y RNM de cerebro, estudios neurometabólicos, y genéticos según protocolo asistencial habitual.

Procedimientos

Antes del inicio del estudio se les pedirá al paciente o familiar o guardian del paciente firmar un consentimiento informado (se adjunta) y se les administrará un cuestionario de calidad de vida (Quolie 31) que se adjuntan como anexos a este protocolo. Asimismo se les instruirá cómo registrar las crisis y cómo reconocer y documentar los EA posibles.

Los pacientes serán citados cada 3-4 semanas (1/mensual) el 1º trimestre (o hasta la estabilización de la dosis) y luego trimestralmente. Se realizará un seguimiento mínimo de 24 semanas. Para evitar el sesgo por pérdida al seguimiento, se tomarán datos de contacto de los familiares cercanos y se les entregará sólo la cantidad de aceite necesaria para el intervalo entre consultas. En caso de pacientes que falten a una consulta se los contactará para conocer el motivo e intentar recuperarlos para el seguimiento.

Al inicio y en cada consulta mensual se registrarán los datos de frecuencia de crisis, efectos adversos y adherencia. Se solicitarán los estudios de laboratorio de sangre para evaluar función hepática y renal además de los niveles de las drogas antiepilépticas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El número de crisis diarias registradas en el formulario estandarizado se contabilizará como número absoluto y se calculará el promedio diario y semanal y el % de reducción respecto del basal en cada consulta mensual, al alcanzar la dosis estable de CBD y al finalizar el seguimiento. Para cada uno de estos tiempos, los pacientes se recategorizarán para su análisis en subgrupos de efectividad según el porcentaje de reducción de las crisis: libre de crisis, disminución del 75-99%, del 50-74%, < del 50% de las crisis y no respuesta o aumento de crisis. Se calculará la frecuencia semanal de las crisis 1 mes antes de empezar la droga y cada mes después para cada tipo de crisis y el número total de las crisis usando la siguiente fórmula (Hess 2016):

Frecuencia de crisis semanal:

$$\text{Frecuencia de crisis semanal}_{\text{mes X}} = \frac{\text{número de crisis}_{\text{mes X}}}{\text{número de días}_{\text{mes X}}} \times 7$$

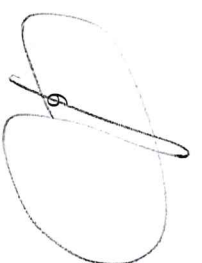
Ya que probablemente habrá una gran variación en el número absoluto de crisis entre los pacientes, también se calculará el porcentaje de cambio en la frecuencia para cada tipo de crisis y el número total de crisis cada mes durante el tratamiento en relación a la frecuencia de crisis al inicio usando la siguiente fórmula (Hess 2016):

Porcentaje de cambio de frecuencia de crisis:

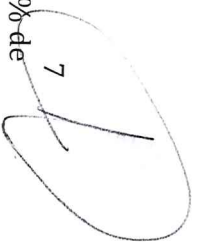
$$\text{Porcentaje de cambio de frecuencia de crisis}_{\text{mes X}} = \frac{(\text{frecuencia de crisis}_{\text{mes X}}) - (\text{frecuencia de crisis}_{\text{semanal basal}})}{(\text{frecuencia de crisis}_{\text{semanal basal}})}$$

Según el tipo de distribución de la variable de resultado primaria, la significación estadística de las diferencias en el número de crisis basal versus cada visita de control (3, 6, 12, 18 y 24 meses) se analizará mediante prueba paramétrica (T Test de Student para muestras relacionadas) o no paramétrica. La secuencia se graficará mediante una serie temporal utilizando la media o mediana (según corresponda) de la frecuencia diaria y semanal de crisis de la cohorte. Los datos de respondedores versus no respondedores serán sometidos a análisis bivariado y multivariado para determinar factores pronósticos de fracaso terapéutico.

Dada la importancia de los resultados sobre políticas de salud, el análisis de los datos será sometido a supervisión por un comité designado por el Ministerio de Salud de la Nación.



Tamaño muestral: Con una frecuencia basal de convulsiones semanales entre 2 y 10 (media estimada: 50, DS: 50) y un efecto esperado del 30% de reducción sobre el basal, se estima que un tamaño de cohorte de 60 pacientes tenga una potencia >90% para detectar la significación estadística de las diferencias con una confiabilidad del 95%.

7


RECURSOS HUMANOS

Investigadores profesionales de planta

Eventualmente incorporación de 1-2 becarios de investigación (financiados por el Laboratorio).

CRONOGRAMA DE TRABAJO

Duración del Proyecto: 2 años

Fecha estimada de iniciación: 1/5/2018

Fecha estimada de finalización: 31/6/2020

- **1ª Etapa:** Reclutamiento sólo en el Hospital El Cruce Nestor Kirchner y derivados por las neurólogas de los centros participantes del estudio, Sección de Epilepsia del Hospital "R.Mejía", CABA y del Servicio de Neurología del Hospital Rossi (1/4 al 30/5/2019)
- **2ª Etapa:** Inicia reclutamiento en el resto de los centros participantes (1/9/2019)

ANEXOS

Se adjuntan Consentimiento Informado y el QOLIE 31



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: 2019-11327352

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.