

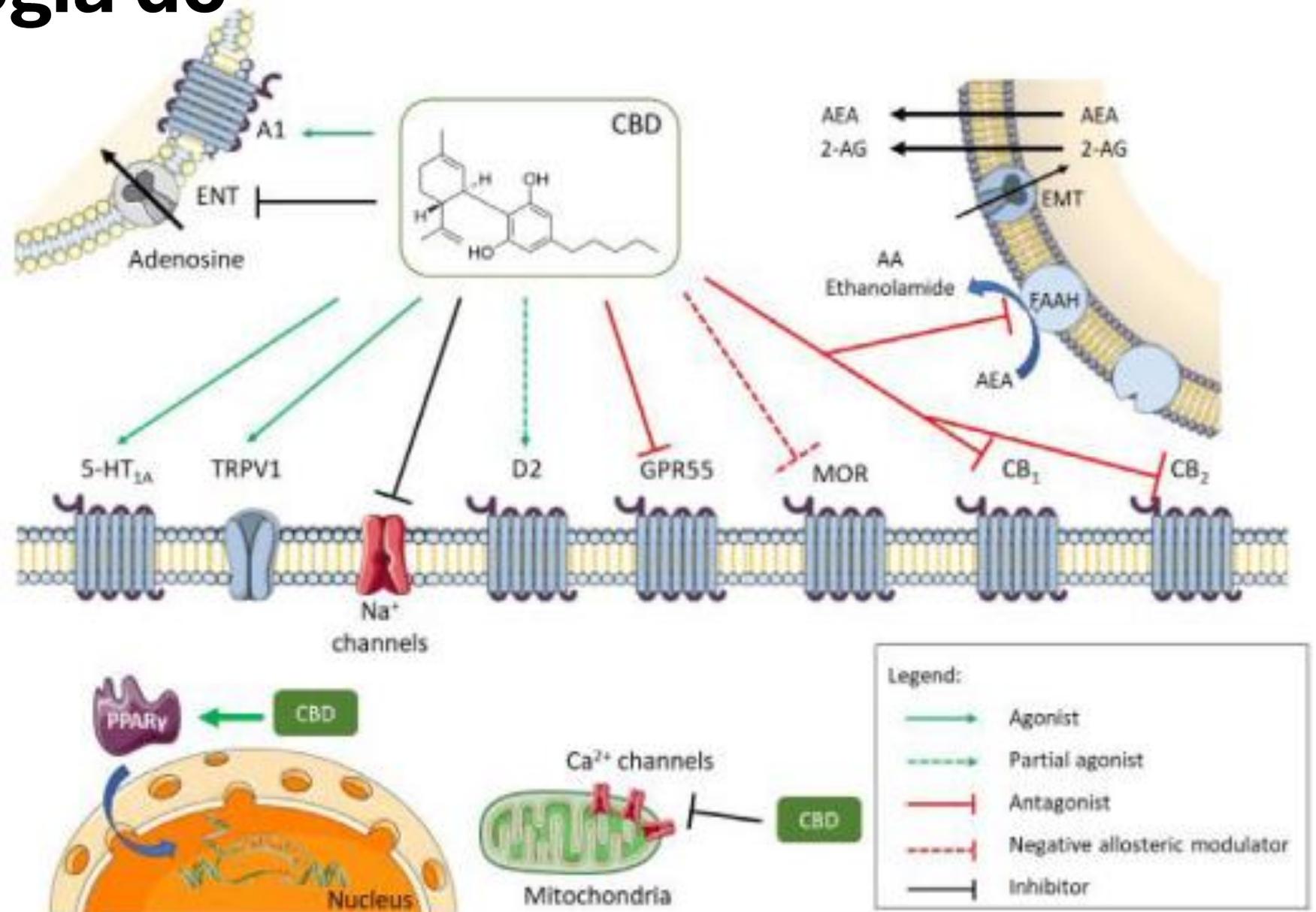
# Uso do Canabidiol no TCTH

André Dias Américo

CREMESP 178891

Médico Hematologista

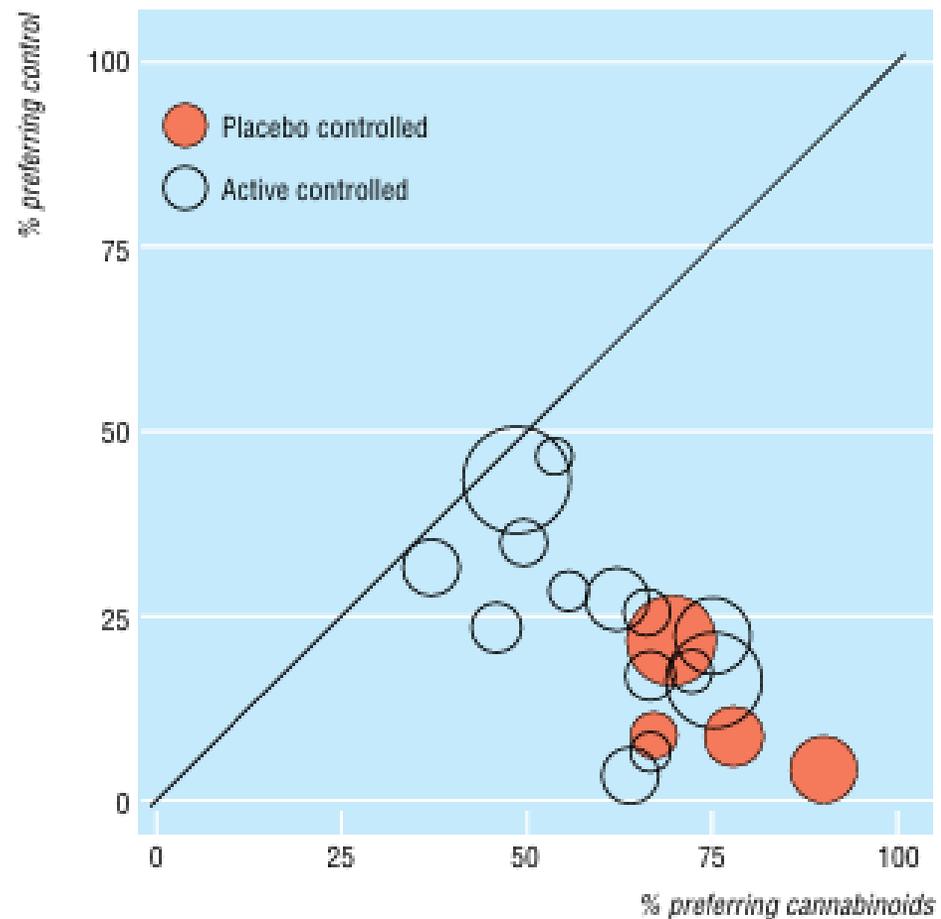
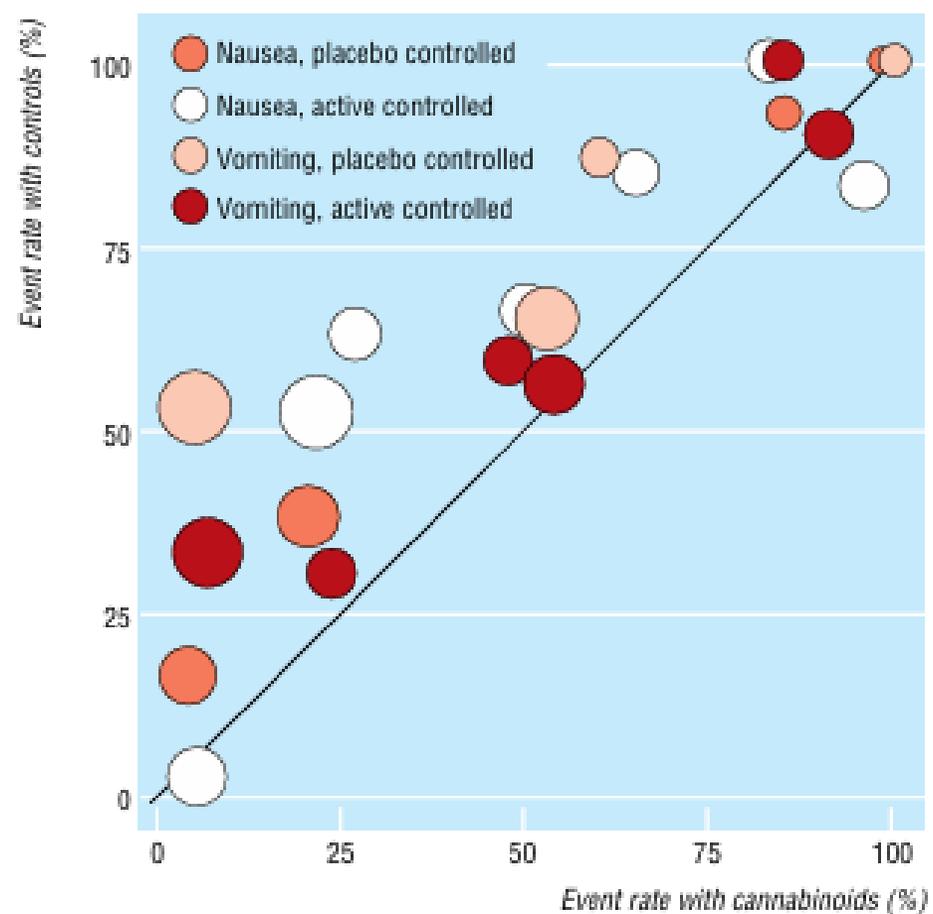
# Farmacologia do CBD



# Recomendações ASCO, 2024

- Não recomendar produtos baseados em CBD ou TCH para combate ao câncer fora de estudos clínicos
- Pacientes que recebem regimes de quimioterapia de moderado a alto potencial emetogênico e que experienciam náuseas e vômitos refratários a protocolo de profilaxia otimizado, conforme consenso, podem intensificar regime de profilaxia de CINV com nabilona, dronabinol ou extrato THC:CBD 1:1
- Fora de ensaios clínicos, pacientes não devem receber doses diárias maiores do que 300 mg de CBD ao dia

# Evidência pré-Antagonista NK1



# Ensaio Clínico Randomizado CBD:THC + Profilaxia Padrão, Alto Risco Emese

TABLE 2. Efficacy Outcomes Over the First 5 Days (hours 0 to 120) of Cycle A

Outcome	THC:CBD (n = 73), No. (%)	Placebo (n = 74), No. (%)	Difference (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	P
Complete response (primary outcome) <sup>a</sup>	17/70 (24)	6/74 (8)	16 (4 to 28)	3.0 (1 to 7)	.01
No use of rescue medications	20/71 (28)	7/74 (9)	19 (6 to 31)	3.0 (1 to 7)	.01
No significant nausea (score <2)	14/70 (20)	5/74 (7)	13 (2 to 24)	3.0 (1 to 8)	.03
Complete response and no significant nausea	7/70 (10)	2/74 (3)	7 (-1 to 15)	3.7 (1 to 17)	.10
No vomiting or retching	49/70 (70)	43/74 (58)	12 (-4 to 27)	1.2 (1 to 1.5)	.14
No. of vomits per day, mean	0.2	0.5	-0.3 (-0.6, -0.1)		.01
Maximum No. of vomits per day, mean	0.6	1.3	-0.7 (-1.3, -0.10)		.02
Nausea score, mean	2.8	4.3	-1.5 (-2.2 to -0.9)		<.001
Maximum nausea score, mean	3.8	5.7	-1.9 (-2.8 to -1.1)		<.001

Abbreviations: CBD, cannabidiol; THC, tetrahydrocannabinol.

<sup>a</sup>No vomiting or retching and no use of rescue medications during the overall phase of cycle A (0-120 hours).

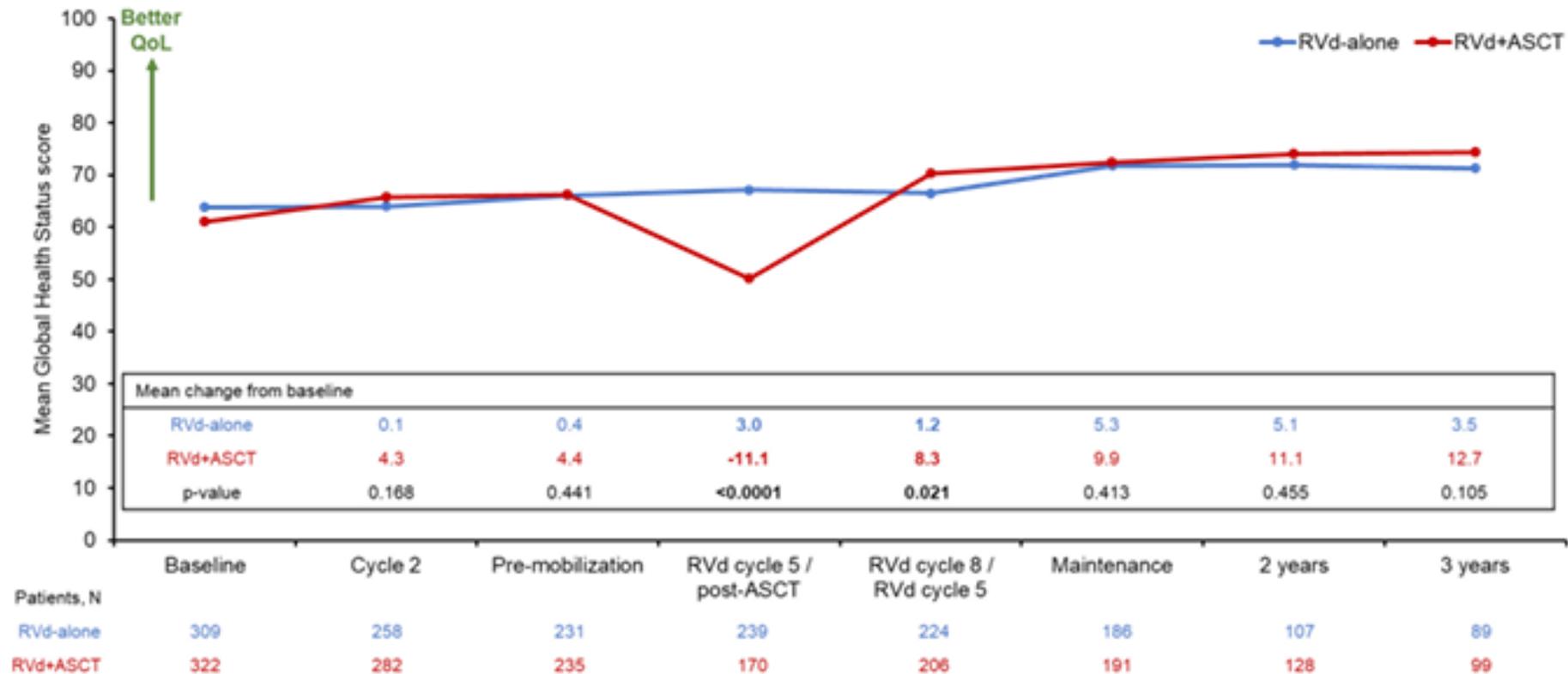
**TABLE 5.** Comparative Efficacy of Antiemetics Versus Placebo in Randomized Controlled Trials

Antiemetic (class)	Background Antiemetic Regimen	Chemotherapy Emetogenicity	Setting	Sample Size	Duration of Follow-Up	Rate of CR (experimental arm), %	Rate of CR (placebo arm), %	Absolute Improvement in CR, %	Relative Improvement in CR	P	References
Cannabinoid											
Dronabinol	Nil	Moderate/high	Refractory (91%)	22	0-24 h	33	0	33	(10)	<.001	Sallan, 1975 <sup>21</sup>
Dronabinol	Nil	Moderate	Naïve	116	0-24 h	42	19	23	1.2	.05	Frytak, 1979 <sup>22</sup>
Nabilone	UK	Moderate/high	Various	228	0-24 h	35	11	24	2.2	<.001	Wada, 1982 <sup>23</sup>
THC:CBD	D, 5HT3	Moderate	Refractory	16	0-120 h	71	22	49	3.2	NS	Duran, 2010 <sup>12</sup>
THC:CBD	D, 5HT3, NK1, +/- O	Moderate/high	Refractory	147	0-120 h	24	8	16	3.0	.01	This paper
5-HT3 antagonist	<i>Nil relevant trials identified</i>										
NK-1 inhibitor											
Aprepitant	D, 5HT3	Moderate/high	Naïve	848	0-120 h	69	56	13	1.2	<.001	Rapoport, 2009 <sup>24</sup>
Olanzapine											
Olanzapine	D, 5HT3, NK1	High	Naïve	380	0-120 h	37	22	15	1.7	.02	Navari, 2016 <sup>25</sup>
Olanzapine	D, 5HT3, NK1	High	Naïve	710	0-120 h	78	64	14	1.2	<.001	Hashimoto, 2019 <sup>26</sup>

Abbreviations: 5-HT3, 5-hydroxytryptamine; CBD, cannabidiol; CR, complete response; D, dexamethasone; h, hours; NK-1, neurokinin-1; NS, not significant; O, olanzapine; THC, tetrahydrocannabinol.

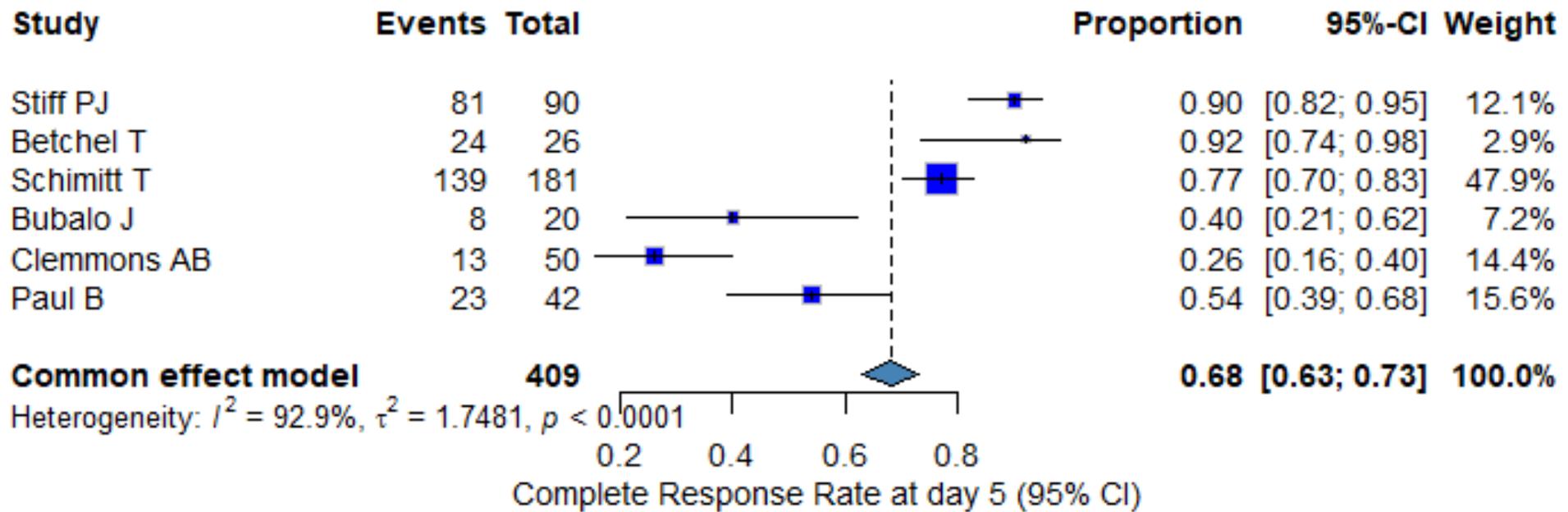
# Transplante Autólogo de Medula Óssea: Efeitos Adversos

A

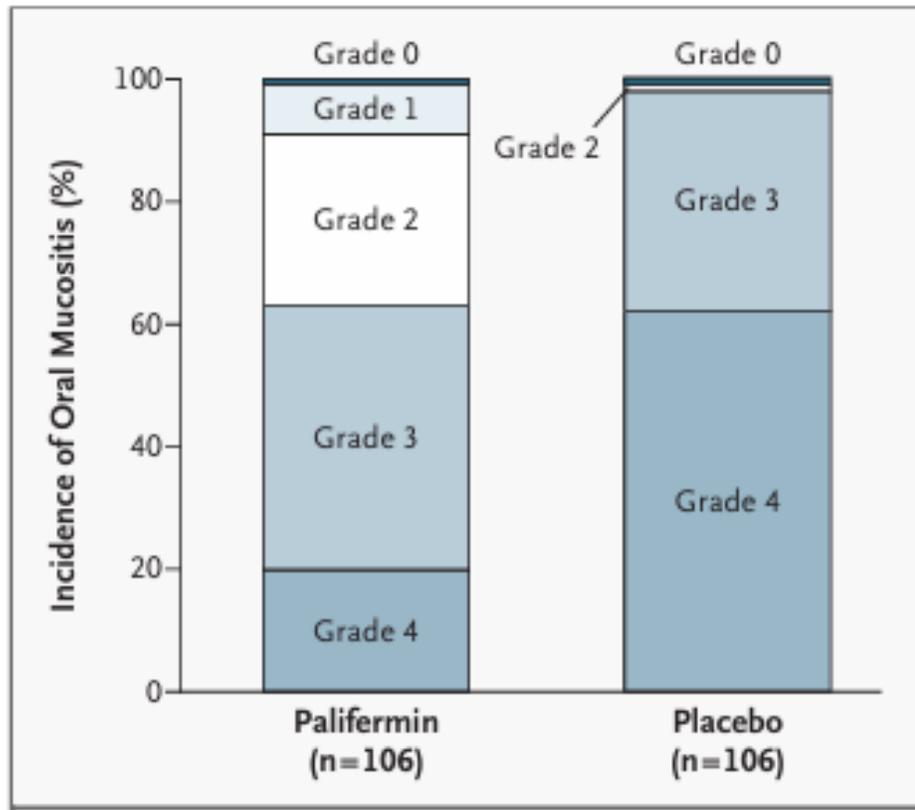


# Transplante Autólogo de Medula Óssea: Efeitos Adversos, Náuseas

Complete Response Among Trial Patients Receivin NK1, 5-HT and Dexamethasone



# Transplante Autólogo de Medula Óssea: Efeitos Adversos, Mucosite

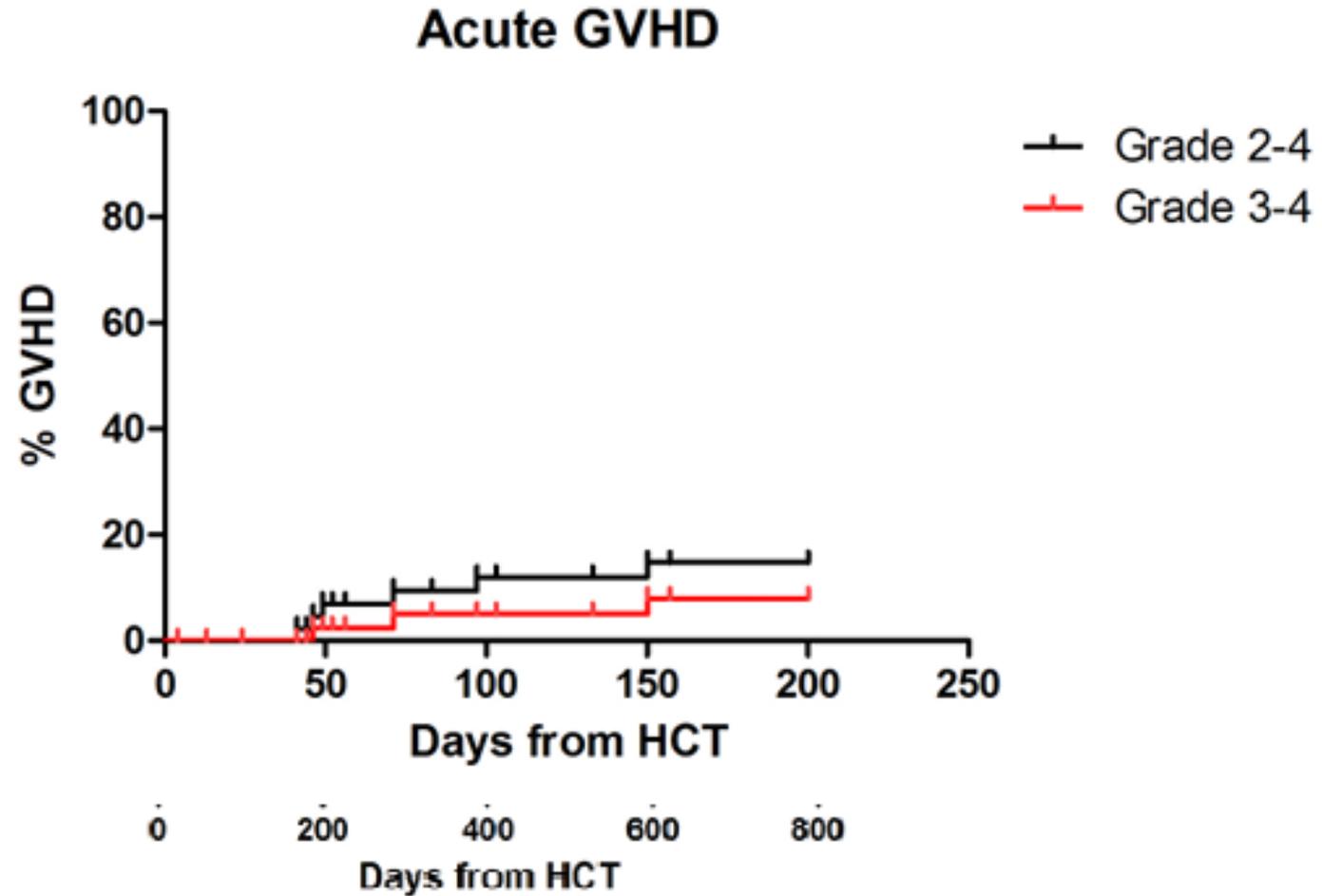


*Spieldberg R, NEJM, 2004*

	2 h (N = 48)	7 h (N = 46)	95% CI <sup>d</sup>	p Value
Mean actual duration of cryotherapy (hours ± SD)	2.1 ± 0.2	6.8 ± 0.9	NA	NA
Oral mucositis (WHO)				
Grade 0	22 (46)	31 (67)	-0.411 to -0.009	0.07
Grade 1	12 (25)	7 (15)	-0.0621 to 0.262	0.34
Grade 2	13 (27)	6 (13)	-0.0222 to 0.302	0.15
Grade 3	1 (2)	0 (0)	-0.0207 to 0.0607	0.95
Grade 4	0 (0)	2 (4)	-0.0960 to 0.0160	0.51
WHO grades 3 and 4	1 (2)	2 (4)	-0.093 to 0.049	0.98

*Johansson JE, BMT, 2019*

# Evidência em TMO Alogênico



**Um estudo para uso de CBD em TCTH...**

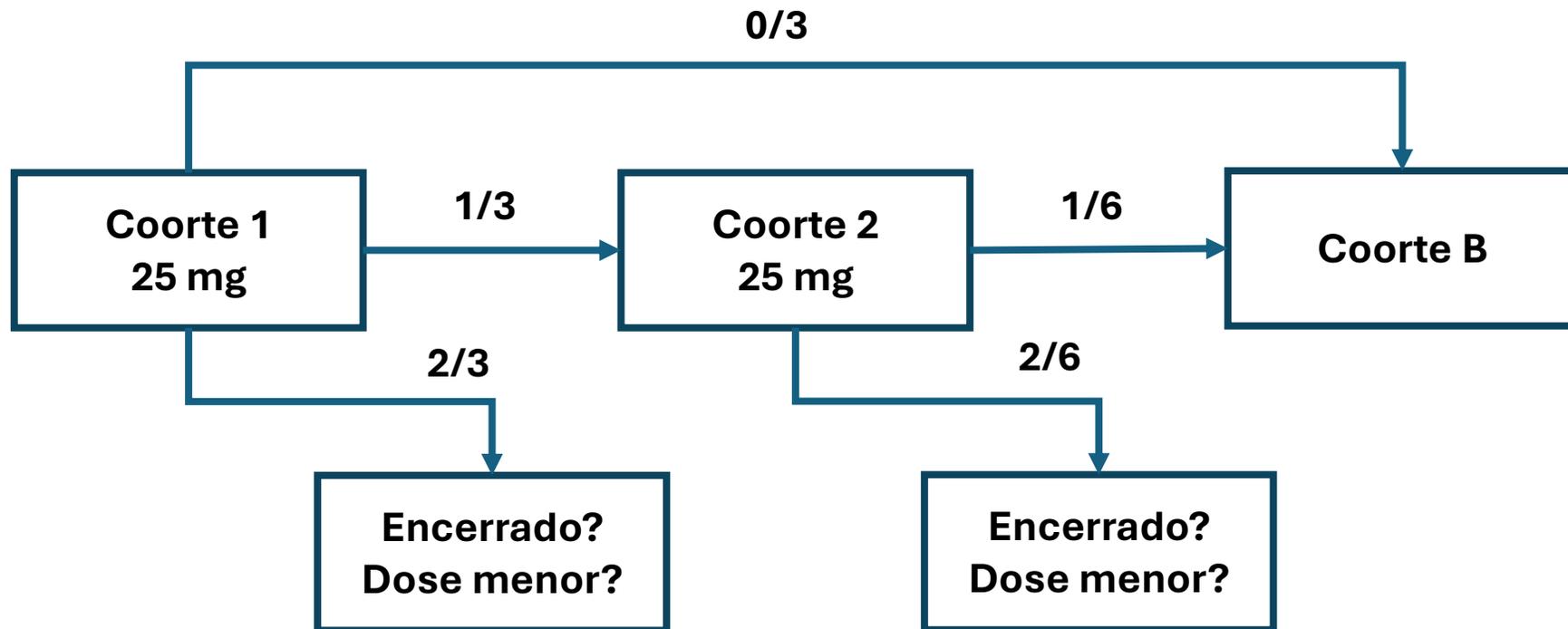
# Um estudo para uso de CBD em TCTH...

- Segurança inicial
- Interação medicamentosa com CYP3A4
- Transplante Autólogo para MM
- Avaliar eficácia inicial para eventual estudo clínico de fase 3

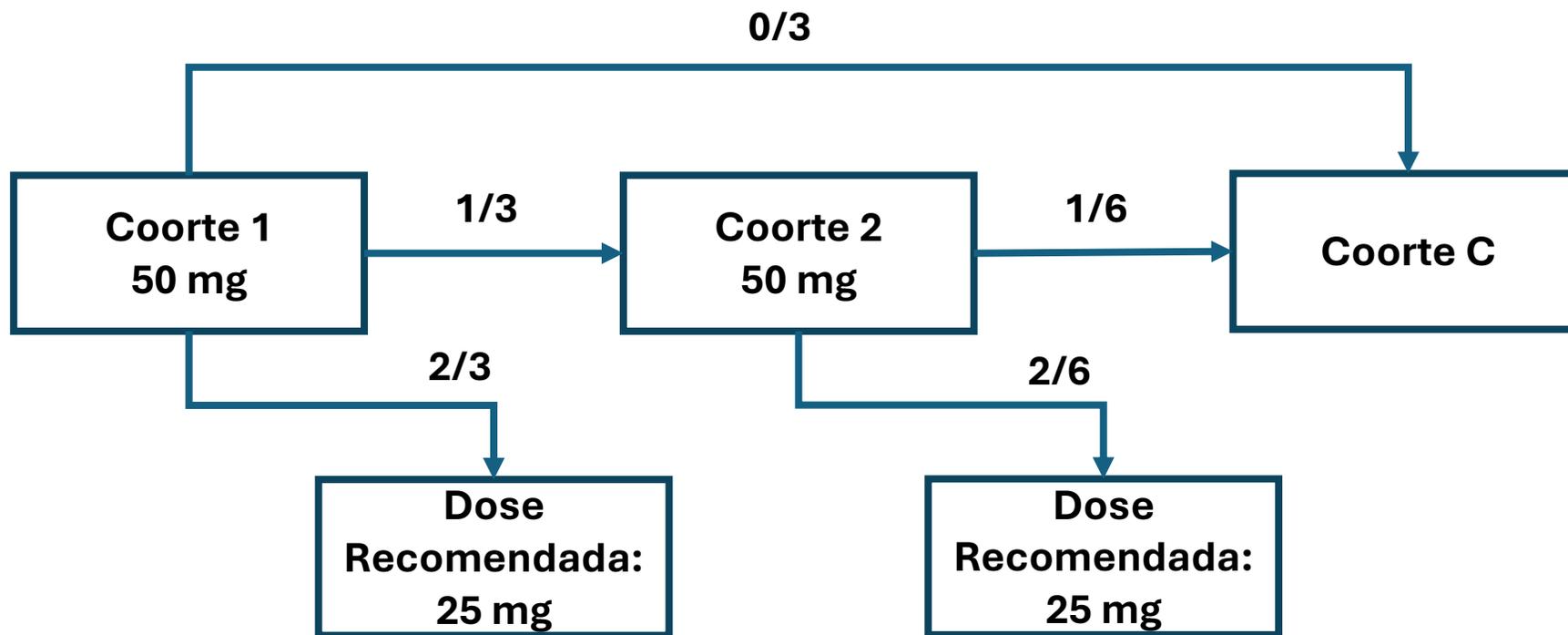
# Cálculo do Tamanho Amostral

- ‘Regra do 3+3’
- Toxicidade é proporcional a dose administrada
- Progressão de dose no *trial* definida pela frequência de toxicidade limitante/inaceitável
  - 0/3 = **progressão de dose**
  - 1/3 = mantida dose, realizada nova coorte
  - 2/3 ou 2/6 = recomenda-se dose da fase anterior
  - 1/6 = progressão de dose

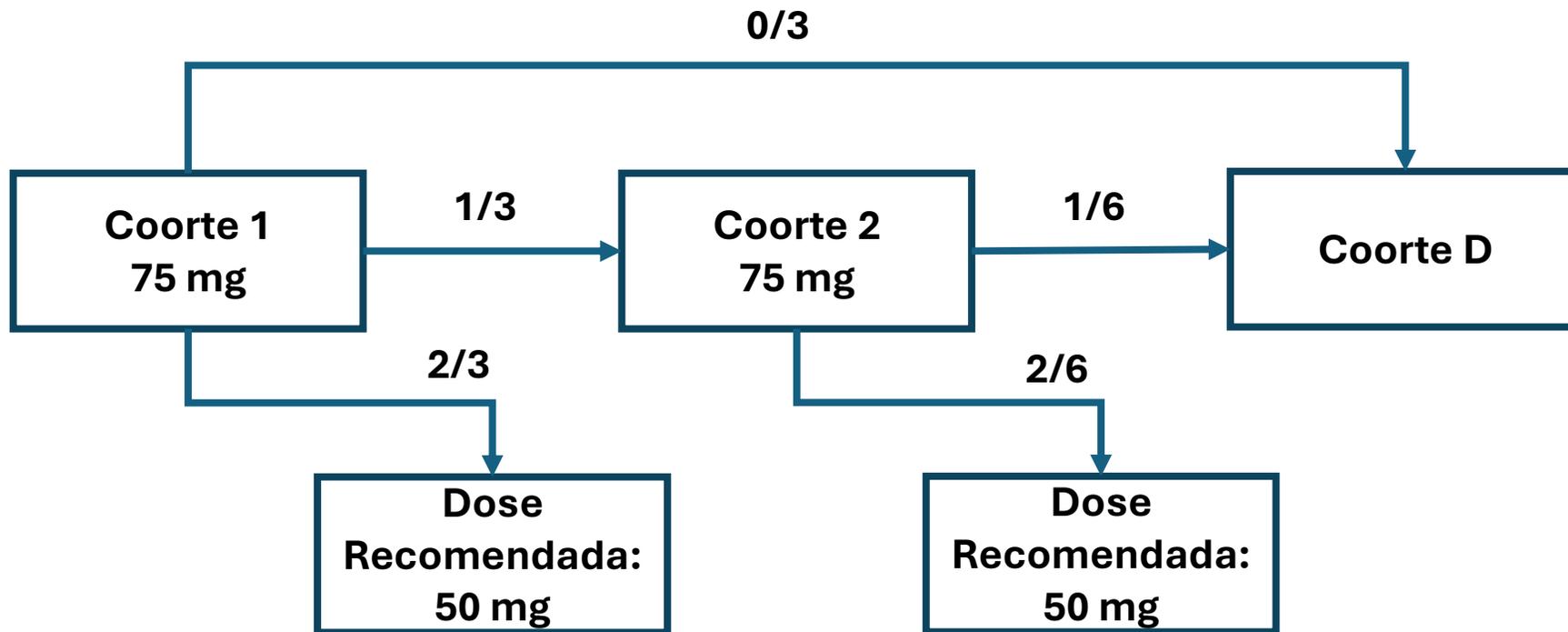
**Coorte A – Inicial com 25 mg**



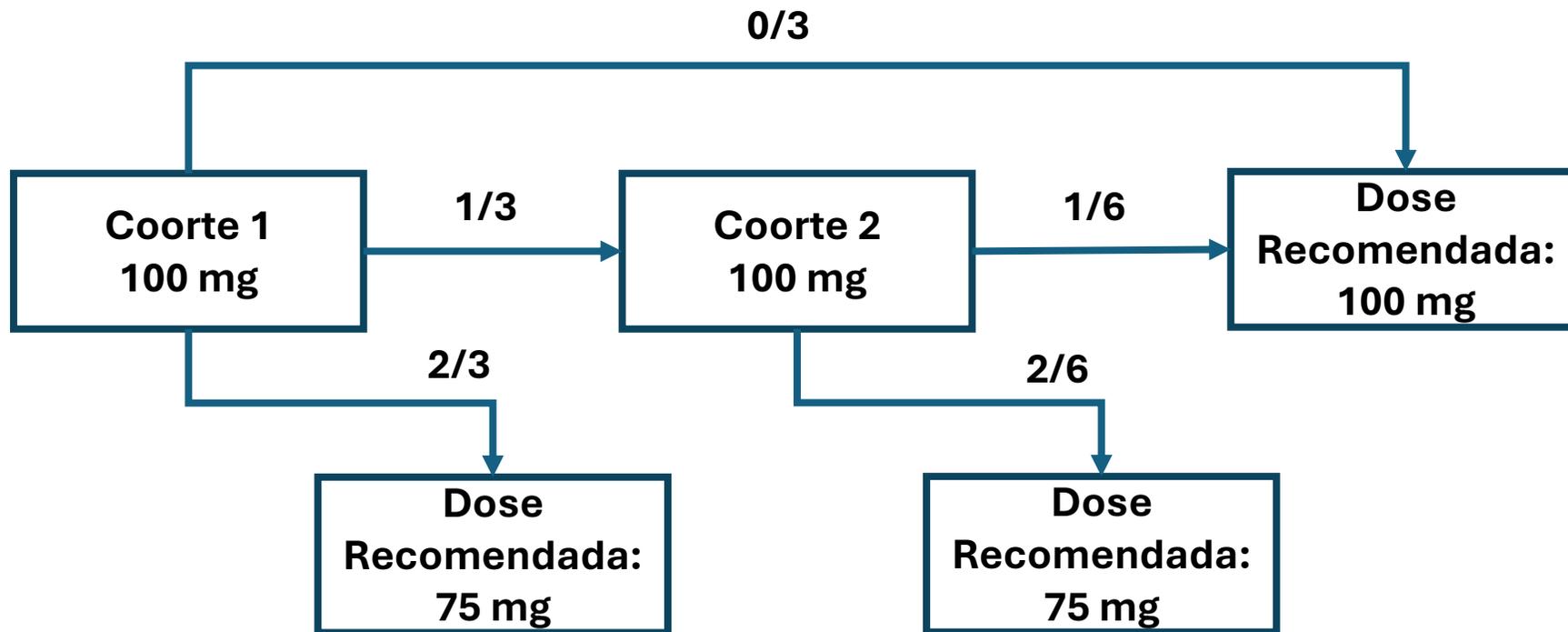
# Coorte B – Inicial com 50 mg



**Coorte C – Inicial com 75 mg**



**Coorte D – Inicial com 100 mg**



# Definição das DLT's

- Toxicidade hepática **grau 3-4**
  - Conforme definido pelo Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 5.0.
- **“High”**
- **Alucinação/Delírio**
- **Psicose/Paranoia**
  - Presença de pensamentos que perderam toque com a realizada
- **Episódio depressivo maior / ideação suicida**
  - Presença de humor deprimido ou perda de interesse/prazer em atividades que ocorrem na maior parte do dia na maioria dos dias. Acompanha-se de 3-4 dos sintomas a seguir:
- **Episódio de Mania / Hipomania**
  - Distúrbio de humor caracterizado por sintomas marcados por 4 dias consecutivos, durante a maior parte do dia, com 3-4 dos seguintes sintomas
- **Hiperemese relacionada a canabidiol**

# Obrigado!



- Breno Moreno de Gusmão
- Flavia Colosimo
- Phillip Scheinberg
- Juliana Matos Pessoal
- Isabella Pimentel Pittol
- Rozana Ciconelli
- Gilmara
- Fellows TMO da BP
- Patrick Araujo Terezan