



Complejo Asistencial
de Zamora

EVOLUTION
ORYZON

Título

Estudio de fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, adaptativo, de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia de vafidemstat en síntomas negativos y deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia (EVOLUTION)

PROTOCOLO: CL09-ORY-2001

Lugar de realización: Zamora

RECLUTAMIENTO ACTIVO

Objetivo: Investigar la eficacia de vafidemstat en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia y el deterioro cognitivo asociado en pacientes adultos.

Criterios de inclusión

- Participante masculino o femenino de 18-55 años de edad.
- El participante tiene un diagnóstico de esquizofrenia de más de un (1) año.
- El participante presenta síntomas negativos (SNP) persistentes (PANSS – FSNS >24) y predominantes de esquizofrenia, y síntomas positivos mínimos (PANSS-síntomas positivos ≤ 20 y puntuación individual ≤ 4 en cualquiera de los 7 ítems de la escala positiva) .
- El participante está estable en términos de síntomas positivos y negativos de esquizofrenia durante los últimos 3 meses.
- Participantes en tratamiento ambulatorio y de día (es decir, aquellos que no requieren atención hospitalaria las 24 horas) con sintomatología estable ≥3 meses antes de la visita de cribado. El tratamiento del participante: Puede incluir el uso de medicamentos antipsicóticos atípicos (excepto **clozapina, que está prohibida**), aunque estos medicamentos deben estar en dosis estables durante al menos tres (3) meses antes de la selección y el participante debe permanecer con ellos durante todo el ensayo. No más de un (1) antipsicótico atípico, incluidas las formulaciones de acción prolongada, para el tratamiento de los síntomas psicóticos. El uso concomitante de un segundo medicamento antipsicótico atípico a la hora de acostarse sólo se permite para el tratamiento del insomnio Y el tratamiento concomitante es a una dosis sub-terapéutica para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia).
- Puede incluir tratamiento concomitante con otros medicamentos no antipsicóticos
- como psicotrópicos que estén permitidos por el protocolo del estudio (**ver tablas**) si el tratamiento ha sido estable durante al menos 3 meses antes de la selección y se mantiene durante todo el ensayo.
- Estables en su régimen de terapia de base que no sea para indicaciones psiquiátricas durante al

- menos 3 meses, según el Resumen de las Características del Producto (SmPC) para medicaciones concomitantes en la visita de selección.
- Índice de masa corporal (IMC) entre 18,5-35 kg/m² , en el momento del cribado. Los participantes con un IMC entre 35-40 kg/m² serán revisados por los monitores médicos caso por caso.
- El investigador considera que el participante es fiable y está dispuesto y es capaz de cumplir las
- prohibiciones, restricciones y requisitos especificados en este protocolo.
- Por lo demás, sano y médicamente estable según el historial médico.
- Exámenes clínicos y neurológicos y pruebas de laboratorio, así como un ECG de 12 derivaciones
- realizado durante el cribado que confirme que el participante está sano y médicamente estable.
- Ser capaz de leer y escribir con fluidez y tener una agudeza auditiva y visual adecuada para
- realizar las pruebas requeridas que se indican en este protocolo.
- El participante tiene un compañero de estudio/cuidador capaz de pasar al menos 4 horas a la semana con el participante y puede acompañar al participante durante las visitas del estudio, así como proporcionar información precisa sobre las capacidades cognitivas y funcionales del participante (debe proporcionar un consentimiento informado específico).
- El participante ha vivido en un entorno estable durante más de 6 meses antes de la visita de
- cribado, según lo confirmado por la pareja/cuidador del estudio.
- Los participantes masculinos y femeninos fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos de alta eficacia, desde la visita de cribado hasta 30 días después de la última dosis del PEI.
- Las mujeres en edad fértil deben tener un resultado negativo en una prueba de embarazo en orina en el momento de la selección y en la línea de base.

Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> · Es resistente al tratamiento. La resistencia al tratamiento se define como una respuesta inadecuada en el nivel de síntomas psicóticos durante más de dos (2) cursos de tratamiento documentados con dosis adecuadas de medicamentos antipsicóticos prescritos durante períodos de tiempo adecuados (es decir, que duren al menos 6 semanas) dentro de los 2 años anteriores a la Visita de Selección. · Diagnóstico de cualquier trastorno del espectro esquizofrénico DSM-5 y otros trastornos psicóticos distintos de la esquizofrenia. · Posibles participantes que se sometan a tratamientos de reasignación de sexo. · Diagnóstico DSM-5 de trastornos del neurodesarrollo, incluidos, el trastorno bipolar y trastornos afines o el trastorno depresivo mayor (TDM) con psicosis. · Diagnóstico actual DSM-5 de anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, trastorno negativista desafiante, trastorno explosivo intermitente, trastorno de conducta, trastorno antisocial de la personalidad, trastorno paranoide de la personalidad, trastorno límite de la personalidad o trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico o agorafobia. · Los participantes con trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social (TAS), MDD sin psicosis, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) son elegibles si los síntomas se han mantenido estables durante al menos 90 días antes de la visita de selección, y los cambios en cualquier tratamiento para estos trastornos no es probable que se requieran para la duración del estudio. · Diagnóstico actual o antecedentes de trastorno por consumo de sustancias según los criterios del DSM-5™ en los 6 meses anteriores a la Visita de Cribado. · El consumo de nicotina, cafeína, alcohol y/o cannabis no está prohibido a menos que se califique como un trastorno por consumo de sustancias según el DMS-5™. · Consumo de drogas ilícitas durante al menos una semana antes del cribado y participantes no dispuestos a abstenerse del consumo de estas sustancias durante el estudio. En cuanto al cannabis, se utilizará el autoinforme del paciente de abstinencia en 24 horas para la toma de decisiones de inclusión frente a los resultados del análisis de drogas en orina. · Consumo de alcohol o cannabinoides en las 24 horas previas a la visita del estudio. · Intento de suicidio o riesgo significativo de suicidio en los 6 meses anteriores a la visita de cribado o en el periodo entre la visita de cribado y la visita inicial, definido como un "sí" a las preguntas 4 ó 5 sobre ideación suicida, o responder "sí" a la conducta suicida en la Columbia-Suicide Severity Rating Scale. · El participante está en un programa de tratamiento terapéutico psicosocial estructurado no farmacológico formal de una duración inferior a (<3) meses antes de la Selección. Cualquier tratamiento terapéutico psicosocial estructurado no farmacológico iniciado más de 3 meses antes del cribado deberá
------------------------	---

- continuar con la misma frecuencia e intensidad durante todo el estudio.
- ✓ El participante tiene un diagnóstico previo o actual de **síndrome neuroléptico maligno**.
- ✓ El participante ha sido tratado con **clozapina** y es resistente a ella según el criterio del investigador.
- ✓ **Hospitalización o cambio de medicación por cualquier motivo 3 meses** antes de la visita de cribado o durante el periodo de cribado que haga al participante médica o mentalmente inadecuado para participar en el ensayo.
- ✓ **Enfermedad clínicamente significativa, avanzada o inestable** que probablemente **provoque un rápido deterioro de la condición del participante** o afectar a su seguridad durante el estudio, incluyendo pero no limitado a:
 - Trastornos convulsivos, excluidas las convulsiones febriles de la infancia
 - Insuficiencia respiratoria, el estado debe determinarse según la práctica clínica habitual
 - Deterioro hepático (valores séricos de bilirrubina total, alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y/o gamma-glutamil transferasa [GGT] 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]). Las elevaciones superiores a 1,5 veces el LSN serán revisadas caso por caso por los monitores médicos, y sólo se permitirá la participación de estos participantes con la aprobación del patrocinador.
 - Insuficiencia renal (creatinina sérica >2 mg/dl)
 - Enfermedad cardíaca (infarto de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía en los 6 meses anteriores a la visita de cribado)
 - Tratamiento de la hipertensión con más de 2 fármacos
 - Bloqueo auriculoventricular (tipo II/Mobitz II y tipo III), síndrome de QT largo congénito, disfunción del nódulo sinusal o intervalo QTcF prolongado (varones >450 mseg y mujeres >470 mseg).
 - Diabetes no controlada (Hb1Ac >7,5)
 - Trastornos hematológicos
 - Plaquetas <130.000/mm³ y/o neutrófilos <1.800/mm³
 - Tumores malignos en los últimos 5 años distintos del carcinoma basocelular o del carcinoma de células escamosas de piel en estadio 1.
 - **Traumatismo craneoencefálico de moderado a grave**
- ✓ **Resultados positivos para la tuberculosis** (el estado debe determinarse según la práctica clínica habitual, es decir, por la historia clínica, los signos y los síntomas), **VIH, la hepatitis C o la hepatitis B**.
- ✓ **Hipo o hipertiroidismo no controlado** en la visita de cribado, según los parámetros de laboratorio.
- ✓ **Infección clínicamente significativa en los 30 días anteriores** (por ejemplo, infección persistente o aguda, como una infección urinaria o una infección de las vías respiratorias superiores).
- ✓ Ingesta crónica de fármacos de:
 - ☞ **Anticoagulantes** (sólo se permiten 81 mg/día de ácido acetilsalicílico)
 - ☞ **Corticosteroides** o inmunosupresores (sólo se permiten

inhalados o en suspensión tópica)

- ☞ Tratamientos **mielosupresores** como la quimioterapia y la radioterapia
 - ☞ Los medicamentos conocidos **como inhibidores o inductores de UGT** deben utilizarse con precaución
 - ☞ **Los hipnóticos como fármacos Z** están permitidos en prescripciones ocasionales a corto plazo. Los participantes no deben tomar esta medicación en las 24 horas anteriores a cualquier visita del estudio.
- Se **permite el uso concomitante de benzodiacepinas** orales de vida media corta y media en dosis estables durante al menos 3 meses antes de la visita de cribado para el tratamiento de comorbilidades psiquiátricas (según los criterios de inclusión/exclusión) cuando estos medicamentos se prescriben según sus indicaciones en la etiqueta. La dosis debe permanecer estable durante todo el estudio.
 - Se **permite el uso concomitante de inhibidores de la MAO y antidepresivos** en dosis estables durante al menos 3 meses antes de la visita de cribado para el tratamiento de comorbilidades psiquiátricas (según criterios de inclusión/exclusión) cuando estos medicamentos se prescriban según sus indicaciones en la etiqueta (**: La actividad inhibidora de la MAO de vafidemstat sólo se ha observado in vitro; los datos en humanos no apoyan un efecto inhibidor de la MAO a las dosis seleccionadas en este protocolo, pero debe vigilarse cuidadosamente el uso concomitante de otros inhibidores de la MAO, o de cualquier medicamento para el que se hayan notificado casos de síndrome serotoninérgico o crisis hipertensiva cuando se combina con inhibidores de la MAO.
 - Está **prohibido el uso concomitante de antipsicóticos típicos**. Se permite el uso concomitante de antipsicóticos atípicos (excepto clozapina, que está prohibida), en dosis estable durante al menos 3 meses antes de la visita de selección para el tratamiento de comorbilidades psiquiátricas (según criterios de inclusión/exclusión) cuando estos medicamentos se prescriben según sus indicaciones en la etiqueta. La dosis debe permanecer estable durante todo el estudio.
 - Se **permite el uso concomitante de estabilizadores del estado de ánimo en dosis estables durante al menos 3 meses** antes de la visita de cribado para el tratamiento de comorbilidades psiquiátricas (según los criterios de inclusión/exclusión) cuando estos medicamentos se prescriban según sus indicaciones en la etiqueta.
 - **El uso concomitante de nootrópicos** está prohibido durante todo el estudio y dos semanas antes de la visita de Screening.
 - **El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central**, están prohibidos durante todo el estudio y dos semanas antes de la visita de cribado.
 - Debe tenerse precaución con el **uso concomitante de medicamentos que puedan influir en los cambios del recuento de células sanguíneas**.

	<ul style="list-style-type: none"> · El uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria debe realizarse con precaución. · Esketamina y tratamientos psicodélicos (por ejemplo, psilocibina o ketamina) en los últimos 90 días antes de la visita de cribado. · Terapia electroconvulsiva (TEC) o estimulación magnética transcraneal (EMT) en los últimos 3 meses antes de la visita de cribado y durante el ensayo. · Cualquier ingesta regular de medicamentos que actúen directamente sobre el sistema nervioso central y que el investigador considere que pueden afectar a la cognición o a la función. · Miembro o familiar directo del personal del estudio o subordinado de cualquiera de ellos. · Participación en otro estudio en investigación o ingesta de fármaco en investigación en los 3 meses anteriores. · Cualquier condición que, en opinión del investigador, haga que el participante no sea apto para su inclusión en el estudio.
Características	<ul style="list-style-type: none"> • Medicación del estudio: Vafidemstat • Pacientes activos: 0 • Dosis: 1.2 mg/día por la mañana antes de ingerir comida • Duración: 2 semanas de screening, 24 semanas de tratamiento y 4 semanas de seguimiento • Aleatorización: 1:1 vafidemstat (1.2 mg al día de lunes a viernes, y 1 placebo de sábado a domingo) o placebo • El paciente recibirá una compensación económica por su participación en el estudio.

Medicamentos concomitantes prohibidos	Periodo de lavado (semanas)
Anticoagulantes (por ejemplo: acenocumarol, warfarina, apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) - Sólo se permite 81 mg de ácido acetilsalicílico	2
Se permiten las benzodicepinas orales de vida media corta y media en prescripciones ocasionales a corto plazo. Los participantes no deben tomar estos medicamentos en las 24 horas anteriores a cualquier visita del estudio	8
Los medicamentos Z (es decir: zaleplon, zolpidem, zopiclona) están permitidos con prescripción ocasional a corto plazo. Los participantes no deben tomar estos medicamentos en las 24 horas anteriores a cualquier visita del estudio	2
Corticosteroides o inmunosupresores (sólo se permiten inhalados o en suspensión tópica)	2
Antipsicóticos típicos	5
Benzodicepinas de vida media larga	8 a 21
Esketamina (en los últimos 90 días)	25

Tabla 3. Medicamentos concomitantes permitidos que deben utilizarse con precaución

Inhibidores UGT (por ejemplo: adenina, propofol, flunitrazepam, ertugliflozina, ketoconazol, ácido valproico, flurbiprofeno, silibinina, aurotiomalato sódico, gemfibrozilo, deferasirox, probenecid, amitriptilina, indometacina, ubrogepant).

Inductores UGT (p. ej.: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, propionato de testosterona, lamotrigina, primidona, etinilestradiol, desogestrel, ortosifón estaminal).

Los inhibidores de la MAO y los antidepresivos en dosis estables durante al menos 3 meses antes de la visita de cribado están permitidos para el tratamiento de comorbilidades psiquiátricas cuando estos medicamentos se prescriben según sus indicaciones en la etiqueta*.

Se permiten los **estabilizadores del estado de ánimo** en dosis estables durante al menos 3 meses antes de la visita de cribado para el tratamiento de comorbilidades psiquiátricas cuando estos medicamentos se prescriben según sus indicaciones en la etiqueta*.

Los nootrópicos (por ejemplo: racetams, anfetaminas, metilfenidato, levodopa, atomoxetina, preparados que contengan Gingko biloba) en dosis estables durante al menos 3 meses antes del cribado están permitidos para el tratamiento de comorbilidades psiquiátricas cuando estos medicamentos se prescriben según sus indicaciones en la etiqueta*.

Se permiten los **fármacos antihipertensivos de acción central**, como la clonidina, la α -metildopa y el clorhidrato de guanfacina, así como la guanetidina, en dosis estables durante al menos 3 meses antes del cribado, pero deben utilizarse con precaución.

Medicamentos que pueden influir en los cambios del hemograma (por ejemplo: heparina, quinina, quinidina, penicilina, sulfonamidas, AINE, anticonvulsivantes, antirreumáticos, antidiabéticos orales, sales de oro, diuréticos rifampicina, ranitidina). Las interacciones medicamentosas (DDI) deben revisarse en la etiqueta de los medicamentos concomitantes.

Inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo: inhibidores de la COX-2, inhibidores del receptor ADP, inhibidores del tromboxano). Las interacciones medicamentosas (DDI) deben revisarse en la etiqueta de los medicamentos concomitantes.

* Siempre según los criterios de inclusión/exclusión, cuando estos medicamentos se prescriben según

