



## Título

Un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la lumateperona como terapia complementaria en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor.

PROTOCOLO : ITI – 007 – 505

Lugar de realización: Zamora

## RECLUTAMIENTO ACTIVO

Evaluar la eficacia de lumateperona 42 mg administrada una vez al día en comparación con placebo como tratamiento adyuvante a la terapia antidepresiva en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) que tienen una respuesta inadecuada a la terapia antidepresiva (TAD) en curso, medida por el cambio desde el inicio hasta el día 43 en la puntuación total de la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) (**Objetivo principal**) y en la Clinical Global Impression Scale-Severity (CGI-S) (**Objetivo secundario**).

Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de dosis fija en pacientes con diagnóstico primario de TDM según el DSM-5 que presentan una respuesta inadecuada a la TAD en curso.

La duración del estudio será de aproximadamente 9 semanas basado en los siguientes periodo de estudio:

Periodo de cribado (hasta 2 semanas) durante el cual se evaluará la elegibilidad del paciente;

Periodo de tratamiento doble ciego (6 semanas) en el que todos los pacientes serán aleatorizados para recibir placebo o lumateperona 42 mg/día en proporción 1:1.

Período de seguimiento de seguridad (1 semana) en el que todos los pacientes volverán a la clínica para una visita de seguimiento de seguridad aproximadamente 1 semana después de la última dosis del tratamiento.

|                        |   |
|------------------------|---|
| Criterios de inclusión | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionar el consentimiento informado firmado.</li> <li>• Entre <b>18 a 65 años</b></li> <li>• Cumplir los criterios diagnósticos del DSM-5 para el TDM (se aceptará un diagnóstico de TDM con rasgos psicóticos), según confirme el investigador o el evaluador aprobado por el promotor mediante la Entrevista Clínica Estructurada modificada para el DSM-5, Versión para Ensayos Clínicos (SCID-5-CT), y cumplir todos los criterios siguientes:             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. El inicio del MDE actual de <math>\leq</math> 12 semanas pero no <math>\geq</math> 18 meses antes de<br/>Cribado</li> <li>B. Tiene al menos una gravedad moderada de la enfermedad, según la puntuación total MADRS administrada por el evaluador <math>\geq</math> 24 en el cribado (visita 1) y en el inicio (visita 2);</li> <li>C. Tiene al menos una gravedad moderada de la enfermedad basada en una puntuación CGI-S de <math>\geq</math> 4 en el Cribado (Visita 1) y en la Línea de Base (Visita 2).</li> <li>D. Tiene una puntuación QIDS-SR-16 de <math>&gt;14</math> en el cribado (visita 1) y en la línea de base (visita 2);</li> </ul> </li> </ul> |
|------------------------|---|

**CONSULTE EL PROTOCOLO PARA AMPLIAR**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
|                               | <p>E. Tiene suficientes antecedentes y confirmación en la historia clínica (según se define en el Manual de Referencia del Estudio) que verifiquen que la TAD y el MDE actual están causando angustia clínicamente significativa o deterioro social, ocupacional o de otras áreas importantes del funcionamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenta actualmente una respuesta inadecuada a la TAD (menos del 50% de mejoría) confirmada por el investigador mediante ATRQ y ha tomado al menos la dosis mínima eficaz (según prospecto) de dos o mas de los siguientes antidepresivos como tratamiento de monoterapia durante al menos 6 semanas de duración en el episodio actual. <ul style="list-style-type: none"> <li>• citalopram/escitalopram</li> <li>• fluoxetina</li> <li>• paroxetina</li> <li>• sertralina</li> <li>• duloxetina</li> <li>• levomilnacipran/milnacipran (si está aprobado localmente para MDD)</li> <li>• venlafaxina/desvenlafaxina</li> <li>• bupropion</li> <li>• vilazodona</li> <li>• vortioxetina.</li> </ul> </li> <li>• Es actualmente un paciente ambulatorio, y se prevé que mantenga la condición de paciente ambulatorio durante la duración del estudio</li> <li>• Tiene un índice de masa corporal (IMC) de 19-40 kg/m<sup>2</sup>, inclusive.</li> <li>• Capacidad para seguir las instrucciones del estudio y probabilidad de completar todas las visitas requeridas.</li> </ul>   |
| <p>Criterios de exclusión</p> | <p><b>PSIQUIÁTRICOS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ En el transcurso de la vida del paciente, tiene un diagnóstico psiquiátrico DSM-5 confirmado distinto de MDD, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme u otro trastorno psicótico;</li> <li>a. Trastorno bipolar.</li> </ul> </li> <li>✓ En los 6 meses anteriores al cribado, tiene un diagnóstico psiquiátrico DSM- 5 confirmado que no sea MDD, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Trastornos de ansiedad como el Trastorno de Pánico o el Trastorno de Ansiedad Generalizada; Trastorno Obsesivo-Compulsivo; Trastorno de Estrés Postraumático como diagnósticos primarios. Nota: los síntomas de ansiedad pueden permitirse si son secundarios al MDD, siempre que estos síntomas no requieran tratamiento concurrente;</li> <li>b. Trastorno alimentario;</li> <li>c. Trastornos por consumo de sustancias (excluida la nicotina)</li> <li>d. Trastorno de la personalidad de gravedad suficiente para tener una repercusión importante en el estado psiquiátrico del paciente;</li> <li>e. En los 12 meses anteriores al cribado, ha padecido cualquier otro trastorno psiquiátrico (distinto del TDM) que haya sido objeto principal de tratamiento.</li> </ul> </li> <li>✓ El paciente experimenta una disminución <math>\geq 25\%</math> en la puntuación total MADRS, en la puntuación total del QIDS-SR-16, o <math>&gt; 1</math> punto de disminución en la puntuación total CGI-S entre el Cribado (Visita 1) y el Inicio (Visita 2)</li> <li>✓ En opinión del Investigador, el paciente tiene un riesgo significativo de</li> </ul> |

CONSULTE EL PROTOCOLO PARA AMPLIAR

**comportamiento suicida** durante su participación en el estudio o:

a. En el Cribado (Visita 1), el paciente puntúa "sí" en los ítems 4 ó 5 de Ideación Suicida de la C-SSRS en los 6 meses anteriores al Cribado o, en la Línea de Base (Visita 2), el paciente puntúa "sí" en los ítems 4 ó 5 de Ideación Suicida desde la Visita de Cribado;

b. En el cribado (visita 1), el paciente ha tenido 1 o más intentos de suicidio en los 2 años anteriores al cribado; o

c. En el cribado (visita 1) o en la línea de base (visita 2), el paciente obtiene una puntuación  $\geq 5$  en el ítem 10 de la MADRS (pensamientos suicidas); o bien

D. Se considera que el paciente representa un peligro inminente para sí mismo o para los demás

El paciente tiene **una primera MDE a la edad de 60 años o más.**

#### CRITERIOS DEL TRATAMIENTO.

- ✓ En el MDE actual, **el paciente no ha respondido al tratamiento con un antipsicótico para el MDD administrado a una dosis adecuada** (según la etiqueta del producto) y durante una duración adecuada (al menos 3 semanas)
- ✓ El paciente ha recibido **TEC, estimulación del nervio vago o TMS repetitiva en los últimos 5 años** o ha tenido un fallo en la respuesta a la TEC en cualquier momento.
- ✓ El paciente presenta hipersensibilidad o intolerancia conocida a la lumateperona o a cualquiera de los excipientes
- ✓ El paciente **planea iniciar psicoterapia** o realizar cambios en la psicoterapia existente durante el estudio (se permite la inscripción de pacientes que estén participando en psicoterapia estable).
- ✓ El paciente ha utilizado 1 de los **siguientes agentes** bajo las siguientes condiciones:
  - A). Cualquier inhibidor potente del citocromo P450 3A4 o cualquier inductor del P450 3A4 en los 7 días anteriores a la visita inicial
  - B). Inhibidores de la monoaminoxidasa en los 14 días anteriores a la visita inicial;
  - C). Otros fármacos con propiedades psicotrópicas conocidas o cualquier fármaco no psicotrópico con efectos conocidos o potencialmente significativos sobre el sistema nervioso central, revisados por el promotor o la persona designada, tomados después del cribado, incluidos, entre otros:
    - 1). Benzodiacepinas o hipnóticos sedantes (las excepciones para el zolpidem y otros tratamientos alternativos para el insomnio).
    - 2). Agonistas/antagonistas opiáceos centrales, incluido el tramadol;
    - 3). Anticonvulsivos, estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos distintos del tratamiento antidepresivo de fondo, estimulantes, antipsicóticos y ansiolíticos no benzodiacepínicos;
    - 4). Suplementos dietéticos y alimentos médicos, a menos que sean aprobados por el Patrocinador o la persona designada. No se excluye el uso diario de multivitamínicos
- ✓ El paciente ha participado en un **ensayo clínico previo con lumateperona**, o ha estado expuesto a algún producto en investigación en los 3 meses anteriores a la visita inicial o ha participado en los últimos 3 años en  $> 2$  estudios clínicos de un producto en investigación con indicación para el sistema nervioso central;

- El paciente es incapaz de suspender de forma segura la medicación psicotrópica o no psicotrópica prohibida (en opinión del investigador).

Otros criterios médicos.

Varones o mujeres sexualmente activos en edad fértil que no acepten:

- utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz o permanecer abstinentes desde el momento de dar el consentimiento informado hasta el periodo de seguimiento de seguridad. En el caso de varones o mujeres sexualmente activos que utilicen un método anticonceptivo, se deben tomar las siguientes precauciones, solas o combinadas: vasectomía, ligadura de trompas, dispositivo intrauterino, píldora anticonceptiva, implante anticonceptivo, inyección anticonceptiva de depósito.  
A. Quedan exentas del requisito de control de la natalidad las mujeres sin posibilidades de tener hijos, definidas como esterilizadas de forma permanente (es decir, histerectomía, salpingectomía bilateral y ooforectomía bilateral) o posmenopáusicas.  
B. Para los pacientes que practiquen la abstinencia, el Investigador utilizará su criterio basado en su juicio y familiaridad con el "estilo de vida preferido y habitual" del paciente para determinar si se puede confiar en la notificación de la abstinencia notificada por el paciente para lograr una eficacia del 100%.
- La paciente está en periodo de lactancia o embarazada. Las pacientes en edad fértil deben tener un resultado negativo en una prueba de embarazo en suero durante el cribado (visita 1). El día 1 (visita de referencia/visita 2), las pacientes en edad fértil deben tener un resultado negativo en una prueba de embarazo en orina antes de la administración del tratamiento del estudio.
- El paciente presenta valores de laboratorio o hallazgos clínicos anormales en el cribado (visita 1) que se consideran clínicamente significativos, incluidos, entre otros, los siguientes  
A). Alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)  $> 2 \times$  el límite superior de la normalidad (LSN);  
B). Bilirrubina total  $> 1,5 \times$  ULN;  
C). Hemoglobina  $< 8$  g/dL (80 g/L) para las mujeres y  $< 9$  g/dL (90 g/L) para los hombres;  
D). Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $< 1200$  células/ $\mu$ L ( $1,2 \times 10^9$  células/L);  
E). Hormona estimulante del tiroides (TSH) fuera del intervalo de referencia normal Y T3 libre o T4 libre fuera del intervalo de referencia. La T3 libre y la T4 libre sólo se evaluarán si la TSH está fuera del intervalo de referencia,  
F) HbA1c  $> 7,5\%$  [ $> 58$  mmol/mol].  
G). Prueba positiva del antígeno de superficie de la hepatitis B y/o de la inmunoglobulina M del anticuerpo central de la hepatitis B en el cribado; anticuerpo de la hepatitis C positivo en el cribado (Visita 1), con la excepción de un paciente en el que la prueba del ARN del VHC reflejo sea negativa;  
H). Cualquier otro resultado de laboratorio anormal clínicamente significativo obtenido en el cribado (visita 1).
- El paciente tiene un intervalo QT corregido mediante la fórmula de Fridericia (QTcF)  $> 450$  msec para los varones o  $> 470$  msec para las

CONSULTE EL PROTOCOLO PARA AMPLIAR

|                 |   |
|-----------------|---|
|                 | <p>mujeres, intervalo QT corregido mediante la fórmula de Bazett (QTcB) &gt;450 mseg para los hombres o &gt;470 mseg para las mujeres, y/o frecuencia cardíaca &lt; 50 lpm, o evidencia de bloqueos de rama del haz clínicamente significativos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ El paciente presenta alguna de las siguientes afecciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>A). <u>Cardíacos</u>: angina de pecho no controlada, o antecedentes de infarto de miocardio en los 3 meses anteriores al cribado, o antecedentes de arritmia cardíaca clínicamente significativa, incluida la prolongación de intervalo QT corregido inducida por fármacos antipsicóticos);</li> <li>B). <u>Malignidad</u>: Cualquier diagnóstico de cáncer (excepto carcinoma cutáneo de células basales o escamosas), a menos que haya estado en remisión durante al menos 5 años;</li> <li>C). <u>Gastrointestinales</u>: antecedentes de bypass gástrico o cualquier otra afección que provoque malabsorción;</li> <li>D). <u>Endocrino</u>: hipo o hipertiroidismo, a menos que esté tratado y se considere estable sin cambios en la medicación durante al menos tres meses antes del cribado, diabetes, a menos que se considere estable sin cambios en el tratamiento durante al menos tres meses antes del cribado;</li> <li>E). <u>Hepática</u>: Hepatitis B o Hepatitis C; insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh B o C)</li> <li>F). <u>Pulmonar</u>: antecedentes de apnea obstructiva del sueño diagnosticada y no tratada;</li> <li>G). <u>Neurológicos</u>: antecedentes de epilepsia, ataque o convulsión, o electroencefalograma con anomalías clínicamente significativas, delirio demencia, amnesia o apnea central del sueño, o traumatismo cerebral significativo, u otro trastorno cognitivo;</li> <li>H). <u>Infecciosas</u>: Antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).</li> </ul> </li> </ul> |
| Características | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Pacientes activos:</b> 0</li> <li>✓ Lumateperona 42 mg cápsulas, 42 mg/día adyuvante a ADT en curso, administración oral.</li> <li>✓ <b>El paciente NO recibirá una compensación económica por su participación en el estudio.</b></li> </ul>   |