



### Título

Un ensayo multicéntrico, abierto y de dosis múltiples de 21 semanas para evaluar la biodisponibilidad comparativa de la suspensión de liberación prolongada de olanzapina para administración subcutánea (TV - 44749) con la olanzapina oral (referencia europea) en participantes con esquizofrenia

PROTOCOLO: TV44749-BA-10196

Lugar de realización: Zamora

RECLUTAMIENTO ACTIVO HASTA MEDIADOS DE MARZO

**Diseño general:** Ensayo de fase 1, de 21 semanas

**Objetivo primario:** Evaluar la biodisponibilidad comparativa de TV-44749 administrado SC a olanzapina oral (ZYPREXA®) en estado estacionario en participantes con esquizofrenia.

**Objetivos secundarios:**

- 1) Evaluar la seguridad y tolerabilidad de múltiples dosis de TV-44749 administradas por vía subcutánea en participantes con esquizofrenia.
- 2) Comparar parámetros farmacocinéticos de TV-44749 administrado sc con olanzapina oral (ZYPREXA®) en estado estacionario en participantes con esquizofrenia.

**Procedimiento:**

Esta es una prueba de secuencia única. Durante el Período de tratamiento 1, los participantes recibirán 20 mg de olanzapina oral una vez al día. Durante el período de tratamiento 2, se administrarán 531 mg de TV-44749 sc en 3 dosis consecutivas a intervalos de dosificación de 28 días (los días 1, 29 y 57).

Se prevé que la duración total de la participación en el ensayo para cada participante sea de aproximadamente 147 días (21 semanas):

- Periodo de selección: 28 días
- Periodo de tratamiento 1 (olanzapina oral): 7 días
- Periodo de tratamiento 2 (TV-44749): 84 días
- Periodo de seguimiento: 28 días

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres o mujeres de cualquier origen étnico con edad entre 18 y 64 años.</li> <li>• Comprender la naturaleza del ensayo y cualquier posible peligro al participar.</li> <li>• Peso corporal &gt; 50 kg e índice de masa corporal (IMC) dentro del rango de 18,5 a 38,0 kg/m<sup>2</sup>, inclusive, en el momento de la proyección.</li> <li>• Proporcionar consentimiento informado por escrito para participar.</li> <li>• Aceptar mantener su condición actual de fumador o no fumador en el momento en que se obtiene el consentimiento informado y durante todo el ensayo hasta completar la visita EOT o ET.</li> <li>• Diagnóstico actual de esquizofrenia según una evaluación realizada por el Investigador, según lo definido por el DSM-5.</li> <li>• Clínicamente estable con olanzapina oral 20 mg al día (dosis sin cambios en últimas 4 semanas) y sin tratamiento actual de antipsicóticos en el momento de la selección. Los participantes con regímenes alternativos de olanzapina (por ejemplo, 10 mg dos veces al día) pueden ser considerados para su inclusión en el ensayo según el criterio clínico del investigador.</li> <li>• Puntuación PANSS <math>\leq</math> 70 y puntuación CGI-S <math>\leq</math> 3 en el momento del cribado.</li> <li>• No haber tenido hospitalización por empeoramiento de los síntomas esquizofrénicos ni una exacerbación significativa de los síntomas, a juicio del investigador, dentro de los 3 meses anteriores a la selección.</li> <li>• No tener eventos de vida significativos en curso o esperados (p. ej., pérdida de vivienda, cambio de estado civil, viajes largos al extranjero, cirugía) que podrían afectar los resultados del ensayo durante el período de participación en el ensayo.</li> <li>• Resultado negativo en la prueba de gonadotropina coriónica humana (HCG) beta sérica en mujeres al momento de la selección; son quirúrgicamente estériles (histerectomía, ligadura de trompas bilateral u ooforectomía bilateral) o posmenopáusicas (el estado posmenopáusico se confirmará mediante un examen de hormona folículo estimulante según el valor estándar del laboratorio clínico) durante al menos 1 año; o están practicando un método anticonceptivo altamente eficaz y no planean un embarazo durante al menos 30 días antes del ensayo, durante la duración del ensayo y durante 70 días después de la administración de la última dosis si son sexualmente activas y en edad fértil.</li> <li>• Los hombres deben ser estériles; o si tienen capacidad reproductiva potencial y tienen relaciones sexuales con parejas femeninas en edad fértil deberán utilizar, junto con sus parejas femeninas, métodos anticonceptivos altamente eficaces durante la duración del ensayo y durante los 70 días posteriores a la administración de la última dosis.</li> <li>• Capaz de cumplir con restricciones del ensayo y permanecer en el centro de investigación durante el tiempo requerido durante el período de prueba y dispuesto a regresar al centro para procedimientos especificados.</li> </ul>
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia o antecedentes de enfermedades clínicamente significativas del sistema renal, hepático, gastrointestinal, cardiovascular o musculoesquelético; enfermedades inmunológicas, endocrinas o metabólicas, neurológicas, psiquiátricas o inmunológicas clínicamente significativas; o antecedentes de cualquier enfermedad que podría representar un riesgo para el participante.</li> <li>• Enfermedades infecciosas (infección aguda en tratamiento con antibióticos</li> </ul>

deben resolverse 28 días antes de la primera dosis del medicamento de investigación).

- Historia o riesgo conocido como glaucoma de ángulo estrecho.
- Historia o complicación de diabetes (hemoglobina A1c 6,5% o más y/o glucosa plasmática en ayunas 126 mg/dL o más)
- Evidencia de trastorno hepático significativo
- Traumatismo mayor o cirugía en los 2 meses anteriores a la selección o en cualquier momento entre la selección y la primera dosis de IMP, o cirugía programada durante el período de prueba o seguimiento, o biopsia abierta dentro de los 4 meses anteriores a la selección.
- Traumatismo mayor o cirugía en los 2 meses anteriores al cribado o en cualquier momento entre el cribado y la primera dosis de IMP, o cirugía programada durante el ensayo o el periodo de seguimiento, o biopsia abierta en los 4 meses anteriores al cribado.
- Antecedentes de neoplasia maligna o tratamiento de una neoplasia maligna en los últimos 5 años, excluido el carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel resecaado.
- Mujer embarazada, lactante o planea quedar embarazada durante el ensayo o dentro de 70 días posteriores a la administración de la última dosis.
- Hipersensibilidad conocida o reacción idiosincrásica a la olanzapina (o incapacidad para tolerar la dosis oral de olanzapina) o cualquiera de los excipientes de TV-44749 en cualquier formulación, sus compuestos relacionados o cualquier metabolito, o cualquier compuesto enumerado como presente en TV-44749 o olanzapina oral.
- Presencia de pigmento excesivo, hematomas, cicatrices o tatuajes alrededor del área potencial de inyección.
- Presencia de cualquier infección cutánea local, erupción cutánea o cualquier otra cosa que limite la administración de la inyección y la evaluación del lugar de la inyección.
- Ha donado o recibido sangre o productos sanguíneos (p. ej., glóbulos blancos, plaquetas) dentro de los 60 días anteriores a la prueba de detección, o ha donado sangre o productos sanguíneos en 2 o más ocasiones dentro de los 6 meses anteriores a la administración de IMP, o ha donado plasma dentro de los 7 días antes de la evaluación, o tiene donaciones planificadas durante los 56 días o 5 vidas medias después de la administración de la última dosis, la que sea más larga. El volumen mínimo de referencia de sangre total perdida o donada es de 500 ml.
- Participantes vulnerables (p. ej., prisioneros o individuos institucionalizados), participantes que presentan riesgo significativo de intento de suicidio a juicio del investigador según su historial médico, respondieron "sí" a los ítems 4 o 5 de Ideación suicida en C-SSRS para "actual" o "dentro de los 3 meses anteriores a la evaluación", o tuvo un intento de suicidio u hospitalización debido al riesgo de suicidio dentro de los 12 meses previos a la evaluación.
- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones que demuestra retrasos en la conducción intraventricular (intervalo QRS  $\geq 110$  ms o intervalo PR  $\geq 200$  ms) y tiene una media de valores QTcF triplicados  $>450$  ms para hombres y  $>470$  ms para mujeres en el cribado u otro ECG clínicamente significativo hallazgos que interferirían con la participación en el ensayo.
- Antecedentes personales o familiares de arritmia, muerte súbita inexplicable a edad temprana (antes de los 40 años) en un familiar de

primer grado, síndrome de QT largo, antecedentes personales de síncope o antecedentes de hipertensión arterial no controlada. Se pueden inscribir participantes con antecedentes de presión arterial alta que ya no requieran tratamiento o que estén tratados con medicamentos antihipertensivos y cuya presión arterial esté controlada.

- Presión arterial en decúbito supino o semisupino fuera del rango de 90 a 140 mm Hg (sistólica) o de 50 a 90 mm Hg (diastólica) (después de un descanso de al menos 5 minutos).

Nota: Si cualquiera de los valores está fuera del rango, las mediciones de presión arterial se pueden repetir en posición supina o semisupina a intervalos de 5 a 10 min. hasta 2 veces. Si la medición sistólica o diastólica continúa excediendo límites establecidos, el participante será excluido

- Hipotensión ortostática definida como una disminución superior a 20 mmHg (en presión sistólica) o 10 mmHg (en diastólica), o ambas, que ocurre dentro de los 3 minutos posteriores al cambio de la posición supina a la posición de pie, o intolerancia ortostática (solo se permiten 2 nuevos controles de la presión arterial ortostática para fines de elegibilidad).
- Taquicardia postural definida como un incremento sostenido de la frecuencia cardíaca de 30 latidos por minuto dentro de los 10 minutos de estar de pie (solo se permiten 2 nuevas comprobaciones).
- Temperatura corporal oral (medición realizada en ambos oídos, registrando el valor más alto) fuera del intervalo de 35,4 °C a 37,5 °C en la visita de selección.
- Anomalías en pruebas de laboratorio clínico (ver en protocolo completo).
- Haber recibido una formulación de liberación prolongada de olanzapina en las 5 semividas anteriores al cribado y a la selección.
- Cualquier procedimiento o trastorno que pueda interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco (las apendicectomías son procedimientos aceptables a criterio del Investigador).
- Uso de un medicamento en investigación o medicamento comercializado (nueva entidad química) dentro de los 30 días o 5 vidas medias (lo que sea más largo) o en el caso de productos biológicos (p. ej., inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa como adalimumab, etanercept o infliximab) dentro de 3 meses o 5 vidas medias (lo que sea más largo) antes de la primera administración oral de olanzapina.
- Usar o consumir los siguientes medicamentos concurrentes, productos de venta libre (OTC), medicamentos recetados (cualquier vía de administración: p. ej., oral, tópica, con excepción de la olanzapina oral)
- Los criterios del trastorno por uso de sustancias para la dependencia del alcohol, las drogas o cualquier otra sustancia (con excepción de la nicotina o la cafeína) se han cumplido en los últimos 12 meses antes de la evaluación según lo define el DSM-5
- Prueba positiva para opioides, cocaína, anfetaminas, metadona, barbitúricos, benzodiazepinas, metanfetamina, fenciclidina y antidepresivos tricíclicos, a menos que se determine que la prueba positiva es secundaria a un medicamento concomitante permitido en el momento de la prueba o de la admisión/reingreso a la CU y de acuerdo con las Revisión y juicio del investigador. Nota: El uso de marihuana no es excluyente a menos que la frecuencia y dependencia del uso se incluyan en la definición de trastorno por uso de sustancias, según el criterio del investigador.
- Esquizofrenia resistente al tratamiento según antecedentes médicos y psiquiátricos como a juicio del investigador o haber tomado clozapina para la esquizofrenia resistente al tratamiento.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una sedación importante o delirio post-tratamiento antipsicótico según la indicación médica. y antecedentes psiquiátricos y según lo juzgue el investigador o sufrió delirio debido a una condición médica.</li> <li>• Un riesgo significativo de comportamiento violento basado en los antecedentes médicos y antecedentes psiquiátricos a juicio del investigador.</li> <li>• Un diagnóstico actual clínicamente significativo del DSM-5 distinto de la esquizofrenia.</li> <li>• Historial o una condición médica activa actual que pueda comprometer la seguridad del participante o interferir con la seguridad o la evaluación de los resultados del fármaco del ensayo, incluyendo, entre otros, lesión cerebral traumática o convulsiones (excluyendo una sola convulsión febril o de abstinencia), síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía clínicamente significativa o si padece un trastorno neurológico clínicamente significativo</li> <li>• <b>Intervención no farmacológica:</b> Terapia Electroconvulsiva (TEC) o TEC modificada.</li> </ul>
Características	<p>Medicación del estudio: TV – 44749</p> <p><b>Pacientes activos:</b></p> <p><b>Dosis:</b> 20mg oral una vez por día (durante 7 días). Se ingresarán a los pacientes en la UC los días -2, 28, 56 y 78. Los participantes recibirán 3 dosis de SC mensuales de TV-44749, 531 mg administrados los días 1, 29 y 57.</p> <p><b>Duración:</b> Duración total de la participación individual en el ensayo de 147 días aprox. (21 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodo de selección: 28 días,</li> <li>• Periodo de tratamiento 1 (olanzapina oral): 7 días.</li> <li>• Periodo de tratamiento 2 (TV-44749): 84 días.</li> <li>• Periodo de seguimiento: 28 días.</li> </ul> <p><b>Aleatorización:</b> no se realiza aleatorización, pacientes cualificados que cumplan con los criterios de inclusión se considerarán inscritos.</p> <p><b>El paciente recibirá una compensación económica por su participación en el estudio.</b></p>