



Эффективность и безопасность люматеперона для лечения шизофрении. Рандомизированное клиническое испытание (перевод)

C. U. Correll ^{1,2,3}; R. E. Davis ⁴; M. Weingart ⁴

¹ Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York

² Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, New York

³ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴ Intra-Cellular Therapies Inc, New York, New York

Публикация подготовлена Советом молодых ученых Российского общества психиатров (ссылка на оригинал <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2758022?resultClick=1>)

Перевод: А.В. Москвитин

Редактура: М.П. Марачев

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; г. Москва, Россия;
e-mail: mariabrief@mail.ru

Поступила в редакцию: 16.12.2020 • Принята: 21.12.2020 • Опубликовано: 30.12.2020



Статья опубликована с лицензией [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License \(CC BY-NC 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) – Лицензия «С указанием авторства – Некоммерческая».

Аннотация

Значение. Лица, болеющие шизофренией, страдают от кардиометаболических, эндокринных и двигательных побочных эффектов, которые возникают при лечении современными антипсихотическими препаратами. Lumateperone – это модулятор серотонина, дофамина и глутамата, который имеет возможность лечить шизофрению с меньшим количеством побочных эффектов.

Цель. Изучить эффективность и безопасность люматеперона во время кратковременного курса терапии шизофрении.

Дизайн, установка и участники. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 3 проводилось с 13 ноября 2014 г. по 20 июля 2015 г., анализ данных выполнялся с 13 августа по 15 сентября 2015 г. Пациенты с шизофренией, которые принимали участие в исследовании, были в возрасте от 18 до 60 лет, находились в обострении психоза и набирались в 12 клинических центрах США.

Интервенция. Пациенты были рандомизированы соотношении 1:1:1 (150 пациентов в каждой группе) в соответствии с одним из трех возможных вариантов лечения: 42 мг люматеперона (что соответствует 60 мг тозилата люматеперона) или 28 мг (что соответствует 40 мг тозилата люматеперона) или плацебо один раз в день в течение 4 недель.

Основные результаты и измерения. Предварительно установленная первичная конечная точка эффективности представляла собой среднее изменение от исходного уровня к 28-му дню по общей шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) при сравнении с плацебо. Ключевым вторичным показателем эффективности была шкала общего клинического впечатления - тяжести заболевания (CGI-S). Также оценивались баллы по подшкале PANSS, социальное функционирование, безопасность и переносимость.

Результаты. В исследовании приняли участие 450 пациентов (средний возраст [SD], 42,4 [10,2] года; 346 [77,1%] мужчин; средний [SD] исходный балл PANSS, 89,8 [10,3]); средний [SD] исходный балл CGI-S, 4,8. [0,6]). В предварительно заданном модифицированном анализе эффективности назначенного лечения (n = 435) 42 мг люматеперона соответствовали основным и ключевым вторичным целям эффективности, демонстрируя статистически значимое

улучшение по сравнению с плацебо от базового уровня до 28-го дня по общему баллу PANSS (разница минимальной среднеквадратичной ошибки [LSMD], -4,2; 95% ДИ, от -7,8 до -0,6; P = 0,02; размер эффекта [ES], -0,3) и CGI-S (LSMD, -0,3; 95% ДИ, -0,5 до -0,1; P = 0,003; ES, -0,4). Для 28 мг луматеперона LSMD от базового уровня до 28-го дня составлял -2,6 (95% ДИ, -6,2 до 1,1; P = 0,16; ES, -0,2) по общему баллу PANSS и -0,2 (95% ДИ, -0,5 до 0,0; P = 0,02; ES, -0,3) на CGI-S. Обе дозы луматеперона хорошо переносились без клинически значимых побочных эффектов со стороны двигательных, кардиометаболических или эндокринных систем по сравнению с плацебо.

Выводы и актуальность. Луматеперон продемонстрировал эффективность в улучшении симптомов шизофрении и имел благоприятный профиль безопасности.

Пробная регистрация. Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02282761

Пролог

За последние 10 лет арсенал антипсихотических средств пополнился такими препаратами как: луразидон (2010), брекспипразол (2015), карипразин (2015), пимавансерин (2016). Несколько месяцев назад на рынке появился новый антипсихотик под названием луматеперон (*lumateperone*). Механизм его действия основан на модуляции серотониновых, дофаминовых и глутаматных рецепторов. Первые упоминания о препарате под кодовым названием ITI-007 появились в 2007 году, когда компанией Intra-Cellular Therapies были представлены доклинические данные об эффективности в отношении острого приступа шизофрении

(основное показание к применению). В настоящее время ведутся клинические исследования по расширению спектра действия на симптомы биполярной депрессии (III фаза) и «другие неврологические расстройства» (I фаза).

Следуя за официальным одобрением FDA в одном из высокорейтинговых журналов (JAMA Psychiatry, импакт фактор - 15,9), в рубрике оригинальные исследования (original investigation) была опубликована статья: [«Эффективность и безопасность луматеперона для лечения шизофрении. Рандомизированное клиническое исследование»](#), которая предлагается для ознакомления в кратком изложении.

Введение

Согласно исследованию глобального бремени болезней (Global Burden of Disease study) шизофрения имеет самое высокое функциональное бремя среди 235 психических и соматических заболеваний. И

хотя используемая в настоящее время антипсихотическая терапия достаточно эффективна для купирования позитивной симптоматики (такой, как бред и галлюцинации), результативность лечения в

отношении негативных симптомов, когнитивных нарушений и социального функционирования - ограничена. Кроме того, современная терапия часто вызывает тяжелые соматические побочные эффекты,

в том числе двигательные нарушения, гиперпролактинемия, увеличение массы тела, метаболические нарушения и увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Методы

Исследование проводилось с 13.11.14 по 20.07.15. Анализ данных выполнялся с 13.08.15 по 15.09.15. Пациенты набирались в 12 клинических центрах США и поступали в стационарное отделение на период скрининга за 2-7 дней до рандомизации. Работа велась в соответствии с правилами надлежащей клинической практики ([Good Clinical Practice](#)) и была одобрена советом по этике ([Copernicus Group](#)). Все пациенты, которые приняли участие, дали письменное информированное согласие, а их данные были скрыты. Испытание проводилось в соответствии с принципами отчетности Consolidated Standards of Reporting Trials ([CONSORT](#)).

Включенные в исследование пациенты были в возрасте от 18 до 60 лет и имели клинически установленный диагноз шизофрении в соответствии с DSM-5, подтвержденный с помощью структурированного клинического

интервью (SCID) для расстройств оси I DSM-IV-TR, версия 13 для клинических испытаний (модифицированная для использования в этом исследовании).

Пациенты включались при наличии острых психотических симптомов, определяемых с помощью краткой рейтинговой психиатрической шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale) при значении ≥ 40 баллов, с оценкой ≥ 4 по двум и более позитивным симптомам (по 7-ми бальной шкале Ликерта, где 1 - означает отсутствие расстройства, а 7 - крайне тяжелую степень). Также пациенты должны были иметь ≥ 4 по шкале общего клинического впечатления тяжести болезни (CGI-S) при скрининге. Тяжесть заболевания была установлена на начальном этапе исследования с помощью шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS), где общая оценка ≥ 70 указывала на степень тяжести шизофрении от умеренной до крайне тяжелой.

Дизайн, интервенция и рандомизация

В рандомизированном, 4х недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, стационарном исследовании, которое проводилось в течение 4 недель, все пациенты были централизованно рандомизированы по исследовательским центрам в соотношении 1:1:1 в соответствии с одним из трех возможных вариантов лечения, которое принималось перорально

(капсулы), однократно, по утрам: 42 мг люматеперона (что соответствует 60 мг тозилата люматеперона) или 28 мг (что соответствует 40 мг тозилата люматеперона) или плацебо. Дальнейшая оценка безопасности (после 4х недель активной фазы исследования) проводилась через две недели после приема последней дозы исследуемого препарата.

Оценка и процедуры

Основные и дополнительные показатели эффективности оценивались еженедельно с помощью дистанционных структурированных клинических интервью

через безопасные системы видеоконференцсвязи (MedAvante Inc). Показателем первичной эффективности был балл по шкале общего клинического

впечатления тяжести болезни (CGI-S). Дополнительные инструменты для оценки эффективности включали в себя шкалу позитивных, негативных и общих психопатологических подшкал PANSS, шкалу личностных и социальных показателей (PSP), просоциальный фактор PANSS (P3, P6, N2, N4, N7 и G16) и шкалу депрессии Калгари для пациентов с шизофренией. Безопасность оценивалась по нежелательным явлениям, возникающим при лечении (treatment-emergent adverse

events - TEAE), с помощью медицинских осмотров, ЭКГ, показателей жизненно важных функций и лабораторных тестов. Моторная переносимость и безопасность оценивались по шкале Симпсона-Ангуса, шкале акатизии Барнса и шкале патологических непроизвольных движений. Степень суицидального риска оценивалась с помощью Колумбийской шкалы тяжести самоубийств (Columbia Suicide Severity Rating Scale).

Статистический анализ

Эффект лечения на первичной конечной точке результативности оценивался с использованием модели смешанных эффектов для повторных измерений (Mixed effect Model Repeat

Measurement – MMRM). Для статистического анализа использовалось статистическое программное обеспечение SAS версии 9.4 или выше (SAS Institute Inc).

Результаты

Из 630 пациентов, прошедших скрининг, для исследования были выбраны 450 (71,4%) человек. Средний возраст составил 42.4 года, преимущественно мужчины (77.1%), базовый показатель PANSS - 89.8 [10.3], CGI-S - 4.8 [0.6].

В каждую группу (42мг-28мг-плацебо) было набрано 150 человек. Всего в изучении безопасности препарата приняли участие 449 человек, тогда как терапевтическая группа состояла из 435 человек. В итоге 366 пациентов (81,3%) прошли 4-недельное лечение и 359 (79,8%) завершили исследование полностью. Частота завершения исследования составила 85,3% и 80,0% в группе люматепера, 42мг и 28мг, соответственно и 74,0% в группе с плацебо. В целом, отказ от согласия на лечение и недостаточная эффективность лечения были наиболее распространенными причинами прекращения исследования, которые чаще всего возникали в группе, принимавшей плацебо (16 человек отказались и 17 прекратили лечение из-за

недостаточной эффективности), в группе, принимавшей 42 мг люматепера (10 человек отказались и 6 прекратили лечение из-за недостаточной эффективности) и в группе, принимавшей 28 мг люматепера (8 отказались от приема и 11 прекратили лечение из-за недостаточной эффективности). Среднее время до прекращения по любой причине составляло 15 дней (1-23 дня) для группы, принимавшей 42 мг люматепера, 13 дней (2-26 дней) для группы, принимавшей 42 мг люматепера и 13 дней (2-24 дня) для группы, принимавшей плацебо, причем разница между группой, принимавшей 42 мг люматепера и группой, принимавшей плацебо, была статистически значимой ($P = 0,006$). Демографические и клинические характеристики были сопоставимы между группами. Среднее время с момента постановки диагноза шизофрении составило 15,0 лет (диапазон от <1 до 46 лет).

Эффективность

Статистически значимые отличия от плацебо по общему баллу PANSS стали заметны на 8-й день терапии, сохраняя значимость вплоть до 28-го дня в группе люматеперона (42мг). Анализ респондеров показал, что у трети пациентов в обеих группах, получавших лекарство, и четверти пациентов группы плацебо общий балл PANSS улучшился на 30% или более. Лица в группе люматеперона (42 мг), достигли статистически значимых изменений показателя CGI-S от исходного уровня к 28-му дню по сравнению с плацебо. В обеих группах, получавших лекарство (28мг и 42мг) было получено статистически

значимое улучшение по сравнению с плацебо к 28-му дню терапии по субшкале позитивных симптомов (PANSS), в отношении субшкалы негативных симптомов (PANSS) не было показано значимых различий. Статистически достоверные улучшения в сравнении с плацебо наблюдались в группе люматеперона (42мг), по субшкале общей психопатологии (PANSS), а также психосоциальной функции (на основе оценки шкалы PANSS и PSP) Изменение шкалы депрессии Калгари для оценки шизофрении от исходного уровня до 28-го дня достоверно не отличалось.

Безопасность

Нежелательные явления в процессе лечения (Treatment-Emergent Adverse Event – TEAE), имели место у 97 пациентов (64,7%) в группе люматеперона (42мг), у 85 (56,7%) в группе люматеперона (28мг), и у 75 (50,3%) в группе плацебо. В группах с активной терапией (42мг и 28 мг) нежелательные явления встречались не реже чем в 5% случаев, а вероятность их возникновения была в два раза чаще, чем в группе плацебо. Наиболее распространенные нежелательные явления в порядке убывания в трех группах исследования (42мг-28мг-плацебо): 1. Сонливость (17,3%-11,3%-4%); 2. Седативный эффект (12,7%-9,3%-5,4%); 3. Усталость (5,3%-4,7%-1,3%); 4. Констипация (6,7%-4,0%-2,7%). Четыре пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений: ортостатическая

гипотензия (1 человек) и головные боли (2 человека) в группе люматеперона (42мг) и судороги в группе люматеперона (28 мг).

В процессе терапии не было замечено увеличения суицидальных мыслей (Колумбийская шкала тяжести самоубийства). Лечение с помощью люматеперона (42мг или 28мг) не было связано с усилением экстрапирамидной симптоматики (шкала Симпсона-Ангуса, шкала акатизии Барнса, шкалы патологических произвольных движений). К 28-му дню исследования не было обнаружено значимых изменений в динамике: массы тела, метаболических параметров, результатах физического обследования, ЭКГ, жизненно важных показателей организма.

Обсуждение

• Люматеперон (42мг) эффективен и хорошо переносится при лечении острого психотического эпизода шизофрении. Как показано в другом исследовании его эффективность сопоставима с результативностью как рисперидона (4 мг), так и более новых антипсихотических

средств (брексипразол, карипразин и луразидон);

• Более высокая доза (84 мг) люматеперона (что эквивалентно 120 мг тозилата люматеперона) не была эффективна;

• Улучшение симптомов шизофрении при использовании люматеперона связано с

40% занятостью дофаминовых рецепторов в стриатуме (D2 receptor occupancy - D2RO), что существенно ниже, чем у большинства доступных в настоящее время антипсихотических средств, для которых эта цифра равна 60%-80%;

• Эффективность и переносимость люматеперона могут объясняться рядом причин, среди которых: 1. Большее сродство к 5-HT_{2A}-рецептору, чем к модуляции D₂-рецептора, (например, более высокое, чем у клозапина); 2. Уникальное взаимодействие с D₂-рецепторами. Люматеперон является пресинаптическим частичным агонистом и

постсинаптическим антагонистом с функциональной мезолимбической и мезокортикальной селективностью; 3. Ингибирование обратного захвата серотонина; 4. Непрямое усиление нейротрансмиссии глутамата, за счет нисходящего влияния на активацию D₁ рецепторов.

• Наблюдаемый профиль переносимости может быть связан с минимальным связыванием люматеперона с гистаминовыми и/или мускариновыми рецепторами, с которыми обычно связаны значимые нежелательные явления.

Ограничения

• Необходимость соответствия критериям включения, делает затруднительным обобщение результатов исследования для более широких групп населения.

• Продолжительность исследования (4-недели) не дает возможность оценить долговременную безопасность и эффективность применения люматеперона;

• Продemonстрированный просоциальный эффект может быть вторичным по отношению к редукции продуктивной симптоматики у пациентов с острым приступом шизофрении. Таким образом затруднительно сделать вывод о просоциальных и антинегативных свойствах нового лекарства.

Выводы

Механизмы действия люматеперона, по-видимому, обеспечивают высокую антипсихотическую эффективность, благоприятную безопасность и хорошую переносимость лечения.¹⁰ Профили

эффективности и безопасности люматеперона могут существенно отличаться от существующих методов терапии пациентов с шизофренией.

Финансирование/Поддержка: исследование было поддержано компанией Intra-Cellular Therapies Inc.

Роль спонсора: компания Intra-Cellular Therapies Inc финансировала разработку дизайна и проведение самого исследования; сбор, обработку, анализ и интерпретацию данных; подготовку, обзор и одобрение рукописи; а также решение о принятии рукописи к публикации.

Литература

Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1990;3(4):247-251. doi:10.1016/0920-9964(90)90005-R
American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
ancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review

- and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339-347. doi:10.1002/wps.20252
- arnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989;154(5):672-676. doi:10.1192/bjp.154.5.672
- Briggs A, Wild D, Lees M, et al. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):105. doi:10.1186/1477-7525-6-105
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14(2):119-136. doi:10.1002/wps.20204
- Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-180. doi:10.1002/wps.20420
- Correll CU, Stanford AD, Claxton A, Du Y, Weiden PJ. Social and functional outcomes with two doses of aripiprazole lauroxil vs placebo in patients with schizophrenia: a post-hoc analysis of a 12-week phase 3 efficacy study. *Psychiatry Res*. 2019;274:176-181. doi:10.1016/j.psychres.2019.02.021
- Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2010;25(suppl 2):S12-S21. doi:10.1016/S0924-9338(10)71701-6
- Correll CU. What are we looking for in new antipsychotics? *J Clin Psychiatry*. 2011;72(suppl 1):9-13. doi:10.4088/JCP.10075su1.02
- Davis RE, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(6):601-614. doi:10.1080/14737175.2016.1174577
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):114-126. doi:10.1038/nrendo.2011.156
- Dmitrienko A, Kordzakhia G, Brechenmacher T. Mixture-based gatekeeping procedures for multiplicity problems with multiple sequences of hypotheses. *J Biopharm Stat*. 2016;26(4):758-780. doi:10.1080/10543406.2015.1074917
- Dmitrienko A, Tamhane AC, Wiens BL. General multistage gatekeeping procedures. *Biom J*. 2008;50(5):667-677. doi:10.1002/bimj.200710464
- Dmitrienko A, Tamhane AC. Mixtures of multiple testing procedures for gatekeeping applications in clinical trials. *Stat Med*. 2011;30(13):1473-1488. doi:10.1002/sim.4008
- Druschky K, Bleich S, Grohmann R, et al. Seizure rates under treatment with antipsychotic drugs: Data from the AMSP project. *World J Biol Psychiatry*. 2018;1-10. doi:10.1080/15622975.2018.1500030PubMedGoogle Scholar
- First MB, Williams JB, Karg RS, Spitzer RL. Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders—Clinical Trials Version (SCID-5-CT, Modified for ITI-007-301). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2014.
- First MB, Williams JBW, Spitzer RL, Gibbon M. Structured clinical interview for DSM-IV-TR Axis I disorders, clinical trials version (SCID-CT). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2007.
- Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry*. 2019;58:1-9. doi:10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
- Harvey PD, Khan A, Keefe RSE. Using the positive and negative syndrome scale (PANSS) to define different domains of negative symptoms: prediction of everyday functioning by impairments in emotional expression and emotional

- experience. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11-12):18-22. PubMedGoogle Scholar
- Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301. doi:10.1016/S2215-0366(17)30078-0
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3
- ieberman JA, Davis RE, Correll CU, et al. ITI-007 for the treatment of schizophrenia: a 4-week randomized, double-blind, controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2016;79(12):952-961. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.026
- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15067. doi:10.1038/nrdp.2015.67
- Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. 2013;12(3):216-226. doi:10.1002/wps.20060
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
- Kobak KA, Leuchter A, DeBrotta D, et al. Site versus centralized raters in a clinical depression trial: impact on patient selection and placebo response. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(2):193-197. doi:10.1097/JCP.0b013e3181d20912
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3
- Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927-942. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16121358
- Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172-1181. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1737
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:97-99. Google Scholar
- Patrick DL, Burns T, Morosini P, et al. Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(2):325-338. doi:10.1185/03007990802611919
- Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1266-1277. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111704
- Purnine DM, Carey KB, Maisto SA, Carey MP. Assessing positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia and mood disorders. *J Nerv Ment Dis*. 2000;188(10):653-661. doi:10.1097/00005053-200010000-00003
- Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e712-e723. doi:10.1016/S2214-109X(15)00069-8
- Shen J, Kobak KA, Zhao Y, Alexander MM, Kane JM. Use of remote centralized raters via live 2-way video in a multicenter clinical trial for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):691-693. doi:10.1097/JCP.0b013e31818c9ba3
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-19. doi:10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x

- Snyder GL, Vanover KE, Zhu H, et al. Functional profile of a novel modulator of serotonin, dopamine, and glutamate neurotransmission. *Psychopharmacology* (Berl). 2015;232(3):605-621. doi:10.1007/s00213-014-3704-1
- Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:757-777. doi:10.2147/TCRM.S117321
- US Department of Health Education, and Welfare. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. MD: US Dept of Health Education, and Welfare; 1976.
- Vancampfort D, Correll CU, Galling B, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry.* 2016;15(2):166-174. doi:10.1002/wps.20309
- Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naïve, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry.* 2013;12(3):240-250. doi:10.1002/wps.20069
- Vanover K, Dmitrienko A, Glass S, et al. Lumateperone (ITI-007) for the treatment of schizophrenia: placebo-controlled clinical trials and an open-label safety switching study. *Schizophr Bull.* 2018;44(suppl 1):S341-S341. doi:10.1093/schbul/sby018.831Google ScholarCrossref
- Vanover KE, Davis RE, Zhou Y, et al. Dopamine D2 receptor occupancy of lumateperone (ITI-007): a positron emission tomography study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(3):598-605. doi:10.1038/s41386-018-0251-1
- Wu C-S, Wang S-C, Yeh I-J, Liu S-K. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(5):e573-e579. doi:10.4088/JCP.15m09898

Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial (translation into Russian)

C. U. Correll ^{1,2,3}; R. E. Davis ⁴; M. Weingart ⁴

¹ Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York

² Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, New York

³ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴ Intra-Cellular Therapies Inc, New York, New York

The publication was prepared by the Council of Young Scientists of the Russian Society of Psychiatrists (link to the original article

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2758022?resultClick=1>)

Translated by A.V. Moskvitin

Edited by M.P. Marachev

National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky; Moscow, Russia; e-mail: mariabrief@mail.ru

Abstract. Importance: Individuals living with schizophrenia are affected by cardiometabolic, endocrine, and motor adverse effects of current antipsychotic medications. Lumateperone is a serotonin, dopamine, and glutamate modulator with the potential to treat schizophrenia with few adverse effects.

Objective: To examine the efficacy and safety of lumateperone for the short-term treatment of schizophrenia.

Design, Setting, and Participants: This randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trial was conducted from November 13, 2014, to July 20, 2015, with data analyses performed from August 13 to September 15, 2015. Patients with schizophrenia who were aged 18 to 60 years and were experiencing an acute exacerbation of psychosis were enrolled from 12 clinical sites in the United States.

Interventions: Patients were randomized 1:1:1 (150 patients in each arm) to receive lumateperone tosylate, 60 mg; lumateperone tosylate, 40 mg (equivalent to 42 or 28 mg, respectively, of the active moiety lumateperone); or placebo once daily for 4 weeks.

Main Outcomes and Measures: The prespecified primary efficacy end point was mean change from baseline to day 28 in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score vs placebo. The key secondary efficacy measure was the Clinical Global Impression–Severity of Illness (CGI-S) score. The PANSS subscale scores, social function, safety, and tolerability were also assessed.

Results: The study comprised 450 patients (mean [SD] age, 42.4 [10.2] years; 346 [77.1%] male; mean [SD] baseline PANSS score, 89.8 [10.3]; mean [SD] baseline CGI-S score, 4.8 [0.6]). In the prespecified modified intent-to-treat efficacy analysis (n = 435), 42 mg of lumateperone met the primary and key secondary efficacy objectives, demonstrating a statistically significant improvement vs placebo from baseline to day 28 on the PANSS total score (least-squares mean difference

[LSMD], -4.2 ; 95% CI, -7.8 to -0.6 ; $P = .02$; effect size [ES], -0.3) and the CGI-S (LSMD, -0.3 ; 95% CI, -0.5 to -0.1 ; $P = .003$; ES, -0.4). For 28 mg of lumateperone, the LSMD from baseline to day 28 was -2.6 (95% CI, -6.2 to 1.1 ; $P = .16$; ES, -0.2) on the PANSS total score and -0.2 (95% CI, -0.5 to 0.0 ; $P = .02$; ES, -0.3) on the CGI-S. Both lumateperone doses were well tolerated without clinically significant treatment-emergent motor adverse effects or changes in cardiometabolic or endocrine factors vs placebo.

Conclusions and Relevance: Lumateperone demonstrated efficacy for improving the symptoms of schizophrenia and had a favorable safety profile.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov identifier: NCT02282761