



Título

Un protocolo maestro para tres estudios independientes, a doble ciego, controlados con placebo, de eficacia y seguridad de ACP-204 en adultos con psicosis por enfermedad de Alzheimer.

PROTOCOLO: 204 – 006

Lugar de realización: Zamora RECLUTAMIENTO ACTIVO

Objetivo:

Parte 1. El objetivo primario de eficacia:

Evaluar la eficacia y la respuesta a la dosis de ACP-204 60 mg y ACP-204 30 mg en comparación con placebo en sujetos con PEA, medida por la puntuación total SAPS-H+D.

Parte 2A y 2B. El objetivo primario de eficacia:

Evaluar la eficacia de ACP-204 60 mg o ACP-204 30 mg en comparación con placebo en sujetos con ADP según la puntuación total SAPS-H+D.

Criterio principal de eficacia (Parte 1, Parte 2A y 2B):

Cambio desde el inicio en la puntuación total SAPS-H+D en la semana 6.

Los sujetos se inscribirán en la Parte 1 (Fase 2), que evaluará la eficacia y la respuesta a la dosis de ACP-204 60 mg y ACP-204 30 mg en comparación con placebo en sujetos con PEA, o en la Parte 2A o la Parte 2B (Fase 3), que será confirmatoria de ambas dosis o de una sola dosis de la Parte 1.

Periodo de cribado (hasta 42 días).

Periodo de tratamiento de doble ciego (hasta 6 semanas): en la visita 2, tras la confirmación de la elegibilidad, incluidas las evaluaciones basales especificadas, los sujetos serán asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a 60 mg de ACP-204, 30 mg de ACP-204 o placebo equivalente

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 55 - ≤ 95 años, vive en la comunidad o en entorno institucionalizado
- Comprender y aceptar la naturaleza del estudio y los requisitos del protocolo y dar su consentimiento informado por escrito.
- Cumple los criterios clínicos de EA posible o probable según los criterios del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) de 2011.
- Presenta un **biomarcador sanguíneo** o pruebas documentadas, como una tomografía por emisión de positrones o un biomarcador de líquido cefalorraquídeo, que indican la **deposición de placa amiloide** y un cambio neuropatológico consistente con la enfermedad de Alzheimer, tal y como se describe en el Marco de Investigación NIA-AA de 2018.

- Cumple criterios de **psicosis en trastorno neurocognitivo mayor o leve** establecidos por Asociación Internacional de Psicogeriatría (IPA).
- Tiene una puntuación MMSE ≥ 6 y ≤ 24 en la Visita 1 (Screening) y en la Visita 2 (Baseline).
- Tiene **suficiente capacidad verbal para comprender y responder** a las preguntas y cumplir los procedimientos, con medidas correctoras como audífonos y gafas de lectura si es necesario, y está dispuesto y es capaz de participar en todas las evaluaciones programadas y completar todas las pruebas requeridas.
- Ha tenido **síntomas psicóticos durante al menos 2 meses** antes de la visita de cribado
- Presenta las siguientes puntuaciones en la Visita 1 (Cribado) y en la Visita 2 (Línea de base):
 - A. NPI (sujetos con un cuidador no remunerado, como un familiar o un amigo) o NPI-NH (sujetos con un cuidador remunerado) Puntuación del Dominio Alucinaciones ≥ 6 (Frecuencia \times Severidad) o Puntuación del Dominio Delirios ≥ 6 (Frecuencia \times Severidad) o Puntuación Psicosis (puntuaciones de los Dominios Alucinaciones más Delirios) ≥ 9 .
 - B. Puntuación CGI-S-ADP ≥ 4
- Tiene un **compañero de estudios/cuidador designado** (por ejemplo, un familiar, un trabajador social, un asistente social o una enfermera) que cumple los siguientes requisitos.
- Puede completar todas las visitas del estudio con un compañero de estudio/cuidador
- Tiene una **resonancia magnética (RM)** o **tomografía computarizada (TC)** cerebral previa (completada en los **últimos 3 años** desde el inicio del cribado) tomada durante o después del inicio de la demencia que es consistente con el diagnóstico de EA a juicio del investigador. Si no está disponible, se debe realizar una IRM cerebral sin contraste o una TC craneal sin contraste durante el cribado.
- Si el sujeto está tomando un **inhibidor de la colinesterasa, memantina, o ambos**:
 - la dosis de la medicación(es) debe ser estable durante al menos 12 semanas antes de la Visita 2 (Línea de Base) y no debe haber ningún plan actual para cambiar la dosis durante el curso de este estudio; o bien,
 - si la medicación(es) fue discontinuada, la discontinuación debe haber ocurrido no menos de 2 semanas antes de la Visita 2 (Línea de Base).
- Si el sujeto está tomando una medicación antipsicótica en el momento de la Selección, el **antipsicótico debe ser completamente discontinuado 3 días antes de la Visita 2** (Línea de Base) (es decir, ninguna dosis de antipsicótico durante los 3 días anteriores al día de la visita de Línea de Base) según lo determinado por el Investigador en discusión con el Monitor Médico. Los investigadores no deben retirar la medicación prohibida de un sujeto con el fin de inscribirlo en el estudio, a menos que la interrupción de la medicación se considere clínicamente apropiada (por ejemplo, los síntomas no están bien controlados o el sujeto no puede tolerar la medicación actual).
- Debe estar **completamente vacunado contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)** según las normas locales basadas en los antecedentes médicos/medicamentos al menos 1 semana antes de la visita de cribado; debe tener una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de

	<p>diagnóstico de COVID-19 negativa en la visita de cribado; no debe tener previsto recibir una vacuna contra COVID-19 durante el estudio o en los 30 días siguientes a la última dosis del fármaco del estudio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si el sujeto es una mujer, debe tener un potencial no fértil, definido como esterilizado quirúrgicamente (oclusión tubárica bilateral) o al menos 1 año posmenopáusico; O debe ser abstinentes durante al menos 1 mes antes de la Visita 2 (Línea de base), durante el estudio y 1 mes después de la finalización del estudio (La abstinencia como método anticonceptivo se define como la abstinencia de relaciones heterosexuales durante todo el período de riesgo asociado con los tratamientos del estudio. Esta opción se suele hacer por una razón moral, religiosa, legal o de salud específica); O si se producen relaciones heterosexuales, su pareja debe utilizar un preservativo con espermicida o estar vasectomizada, y ella debe comprometerse a utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz durante todo el estudio y durante 1 mes después de la finalización del estudio. • Si el sujeto es una mujer en edad fértil, debe tener una prueba de embarazo en suero negativa en el cribado y una prueba de embarazo en orina negativa al inicio del estudio negativo en suero en la prueba de cribado y negativo en orina en la prueba basal. • Los métodos anticonceptivos de alta eficacia incluyen: <ul style="list-style-type: none"> A. la anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógenos y progestágenos) asociada a la inhibición de la ovulación: - oral, - intravaginal, - transdérmica B. anticoncepción hormonal sólo con progestágenos asociada a la inhibición de la ovulación: - oral, - inyectable, - implantable C. dispositivo intrauterino (DIU) D. sistema intrauterino liberador de hormona • Si el sujeto es varón, debe utilizar preservativo (incluso si está vasectomizado) desde el momento de la Selección hasta 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio. La pareja femenina del sujeto masculino debe utilizar un DIU o un método de barrera (p. ej., preservativo, diafragma) más espermicida; O el sujeto masculino debe tener una pareja femenina con potencial no fértil. Los sujetos también deben comprometerse a no donar esperma desde el momento de la selección hasta 90 días después de la última dosis del fármaco del estudio
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Está ingresado en un hospicio y recibe cuidados paliativos al final de su vida, o está postrado en cama. • Requiere cuidados de enfermería especializados (procedimientos que sólo pueden ser administrados por una enfermera diplomada o un médico, tales como, entre otros, la administración intravenosa de medicación, procedimientos relacionados con la inserción o el cuidado de catéteres suprapúbicos y aspiración nasofaríngea/traqueostomía) • Está embarazada o en período de lactancia, mujer embarazada o en periodo de lactancia • Presenta síntomas psicóticos atribuibles principalmente a delirios, abuso de sustancias o una afección médica o psiquiátrica (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno delirante) distinta de la demencia. • Ha tenido un episodio depresivo grave en los 3 meses anteriores al cribado, según los criterios del DSM-5.

- Tiene **tendencias suicidas** activas en la Visita 1 (Cribado) o en la Visita 2 (Línea de Base), incluyendo una respuesta afirmativa a las preguntas 4 ó 5 de la Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (actual o en los últimos 6 meses), o ha intentado suicidarse en los 2 años anteriores a la Visita 1 (Cribado).
- Tiene una puntuación GCAS de 3 o 4 basada en la evaluación del comportamiento por parte del investigador en los 3 meses anteriores a la visita 1 (cribado) o desde la última visita en la visita 2 (línea de base).
- Tiene evidencia de **comorbilidad médica no neurológica** o uso de medicación que pueda afectar sustancialmente a la cognición.
- Tiene antecedentes **de ictus isquémico o hemorrágico en los últimos 12 meses** con evidencia de deterioro motor o sensorial residual 1
- Antecedentes conocidos de **angiopatía amiloide cerebral, epilepsia, neoplasia del sistema nervioso central (SNC) o síncope inexplicable.**
- Tiene **fibrilación auricular**, a menos que esté adecuadamente anticoagulado.
- Presenta **hipotensión ortostática** sintomática, incluidos síntomas como mareo postural o presíncope, medidos por la UKU de gravedad de mareo ortostático superior a cero, o antecedentes de caídas asociadas a hipotensión ortostática, en el cribado o en la línea de base.
- Presenta alguno de los siguientes síntomas:
 - Insuficiencia cardíaca congestiva superior a la clase II de la New York Heart Association;
 - Angina de pecho de grado II o superior (según la escala de graduación de la angina de pecho de la Canadian Cardiovascular Society);
 - taquicardia ventricular sostenida;
 - fibrilación ventricular
 - torsa de de pointes;
 - síncope debido a una arritmia;
 - desfibrilador cardíaco implantable.
- Ha sufrido un **infarto de miocardio en los 6 meses** anteriores a la visita 1 (cribado).
- Tiene **antecedentes personales o familiares** conocidos o síntomas de síndrome de **QT largo**
- Tiene alguno de los siguientes resultados de ECG de 12 derivaciones en la Visita 1 (Cribado, ECG por triplicado) o en la Visita 2 (Línea de base, ECG único): A. Si el sujeto no está tomando citalopram, escitalopram o venlafaxina: 1). QTcF >450 ms, si la duración del QRS es <120 ms 2). QTcF >470 ms, si la duración del QRS es ≥120 ms B. Si el sujeto está tomando citalopram, escitalopram o venlafaxina: 1). QTcF >425 ms, si la duración del QRS es <120 ms 2). QTcF >450 ms, si la duración del QRS ≥120 ms.
- Tiene una frecuencia cardíaca <50 latidos por minuto, medida mediante constantes vitales. Si la bradicardia es secundaria a causas iatrogénicas o tratables y se abordan estas causas, se puede repetir una evaluación de la frecuencia cardíaca durante el Periodo de Cribado.
- Tiene una condición médica inestable significativa que podría interferir con la capacidad del sujeto para completar el estudio o cumplir con los procedimientos del estudio.
- Presenta una anomalía de laboratorio clínicamente significativa en el momento del cribado que, a juicio del investigador o del supervisor médico, pondrá en peligro la participación segura del sujeto en el estudio o interferirá

en la realización o interpretación de las evaluaciones de seguridad o eficacia del estudio.

- Tiene alguno de los siguientes **resultados de laboratorio** en el Cribado:
 - Plaquetas $\leq 75.000/\text{mm}^3$
 - Hemoglobina $\leq 9,5$ g/dL si es varón, o $\leq 8,5$ g/dL si es mujer
 - Neutrófilos, absolutos $\leq 1000/\text{mm}^3$
 - AST $> 2 \times$ límite superior de la normalidad
 - ALT $> 2 \times$ límite superior de la normalidad
 - Creatinina ≥ 2 mg/dL
 - Hemoglobina A1c (HbA1c) $\geq 8,5\%$
 - Tiroxina libre (T4) anormal
 - Deficiencia de vitamina B12.
- Antecedentes conocidos de **infección por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**. Los sujetos con antecedentes de hepatitis B son elegibles si hay documentación de una prueba negativa del antígeno de superficie de la hepatitis B y una prueba positiva de anticuerpos del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Los sujetos con antecedentes de hepatitis C son elegibles si hay documentación de una prueba negativa de ARN del virus de la hepatitis C.
- Tiene una **anomalía clínicamente significativa del SNC** que muy probablemente contribuye a la demencia o a los hallazgos en la RM o TC, incluyendo:
 - Lesión masiva intracraneal (incluyendo pero no limitado a meningioma [>1 cm³ con evidencia de edema peritumoral] o glioma)
 - malformación vascular
 - aneurisma intracraneal >4 puntos según la puntuación PHASES (Apéndice E)
 - Evidencia de >4 depósitos de hemosiderina (microhemorragia definida o siderosis superficial)
- Requiere tratamiento con un medicamento u otra sustancia que esté prohibida por el protocolo o que se vaya a utilizar de forma que infrinja una restricción de uso, o ha sido tratado con anticuerpos monoclonales dirigidos a beta amiloide en menos de 5 semividas antes del cribado (por ejemplo, aducanumab en los 4 meses anteriores al cribado o lecanemab en las 4 semanas anteriores al cribado).
- Tiene un **IMC** $< 18,5$ kg/m² o una pérdida de peso involuntaria conocida $\geq 7\%$ del peso corporal en los últimos 6 meses.
- El resultado del **análisis toxicológico** de orina en la Visita 1 (Cribado) indica la presencia de anfetamina/metanfetamina, barbitúricos, cocaína, éxtasis (MDMA) o fenciclidina (PCP). Los sujetos que den positivo y tengan una receta válida de anfetaminas o barbitúricos podrán someterse a una nueva prueba durante el cribado si aceptan abstenerse de la medicación durante el tiempo que dure su participación en el estudio y si la abstinencia del uso de la medicación se consigue al menos 7 días antes de la Visita 2 (Línea de Base). La repetición de la prueba de cribado debe ser negativa para que puedan participar en el estudio. La presencia de benzodiazepinas, marihuana (THC) u opiáceos no excluirá necesariamente al sujeto del estudio, y la elegibilidad será evaluada por el Monitor Médico caso por caso.
- Tiene **programada una intervención quirúrgica** mayor entre el cribado y el final del periodo de seguimiento de seguridad
- Ha participado o está participando en un estudio clínico de cualquier

	<p>fármaco, dispositivo o intervención en investigación, en los 30 días o 5 semividas, lo que sea más largo, desde la Visita 1 (Cribado) O ha participado en un estudio clínico de terapia modificadora de la enfermedad en los 6 meses siguientes a la Visita 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha participado previamente en algún estudio clínico con ACP-204 o está tomando ACP-204 en la actualidad. • Presenta una sensibilidad o reacción alérgica significativa al ACP-204 o a sus excipientes. • Antecedentes de falta de respuesta al tratamiento con pimavanserina. • Es empleado o familiar de un empleado de Acadia Pharmaceuticals Inc • El investigador o el supervisor médico lo consideran inadecuado para el estudio por cualquier motivo.
Características	<ul style="list-style-type: none"> • Medicación del estudio: ACP-204 60 mg y ACP-204 30 mg • Pacientes activos: • Dosis: 60mg/ 30mg • Duración: parte 1 hasta 42 días y parte 2 hasta 6 semanas. • Aleatorización: 1:1:1 ACP – 204 60mg, 30mg o placebo <p>El paciente NO recibirá una compensación económica por su participación en el estudio.</p>

