



## Título

Estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de prevención de recaídas para evaluar la seguridad y eficacia de KarXT para el tratamiento de la psicosis asociada a la demencia de la enfermedad de Alzheimer.

**PROTOCOLO: KAR-031**

Lugar de realización: **Zamora**

**RECLUTAMIENTO ACTIVO**

**Objetivo:** Evaluar la prevención de recaídas en sujetos con psicosis asociada a enfermedad de Alzheimer tratados con KarXT en comparación con placebo.

**Objetivo secundario:** Evaluar el tiempo desde la aleatorización hasta la interrupción por cualquier motivo en sujetos con psicosis asociada a EA tratados con KarXT en comparación con placebo.

**Objetivo secundario adicional:** Evaluar la seguridad y tolerabilidad de KarXT en comparación con placebo.

Estudio Aleatorizado en fase 3 en retirada en pacientes con retirada de KartX con duración total del tratamiento de 38 semanas:

- 1) Periodo de Screening de 30 días
- 2) Periodo de Tratamiento a Ciego Simple de 12 semanas, cada participante será tratado con una dosis mínima de KarXT sujeta a la tolerabilidad y eficacia. La dosis es flexible sin embargo los sujetos deberán tener un mínimo de KarTX90/9mg/día al final de la semana 6 y mantenerla durante el resto del periodo del ciego simple.
- 3) Periodo de Tratamiento a Retirada Aleatorizado de Doble Ciego con duración Total de 26 semanas y una visita SFU tras el EOT.

Los sujetos que cumplan los criterios de preselección entrarán en un Periodo de Cribado de hasta 30 días para determinar su elegibilidad para el estudio clínico. El Periodo de Cribado mínimo es de 21 días y el máximo de 30 días antes de la Línea de Base (Día 1). Sin embargo, el periodo de cribado puede ampliarse 14 días más con la aprobación del promotor/supervisor médico.

Período de tratamiento de retirada aleatorizado doble ciego (26 semanas)

Se informará a los sujetos de que el estudio dura 38 semanas y de que todos ellos recibirán IMP y posiblemente placebo durante el estudio.

Si un sujeto no cumple los criterios de aleatorización en las Semanas 10 y 12 (inicio del Periodo de Tratamiento de Retirada Aleatorizado Doble Ciego), continuará recibiendo tratamiento KarXT ciego durante 26 semanas adicionales y tendrá el mismo calendario de evaluación que los sujetos aleatorizados.

<p>Criterios de inclusión</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre <b>55 a 90 años</b></li> <li>• Consentimiento informado del paciente y el cuidador o representante legal.</li> <li>• Cumple los criterios clínicos de <b>Enfermedad de Alzheimer</b>.</li> <li>• Tiene una <b>resonancia magnética</b> o una <b>tomografía computarizada</b> cerebral (de los últimos 5 años) que indique que la demencia no se debe a otra enfermedad del SNC. Si no se tiene se debe hacer durante el screening y se puede alargar el screening hasta dos semanas para recibir los resultados.</li> <li>• Haber vivido en la misma residencia durante al menos 6 meses antes del screening.</li> <li>• Ser capaz de <b>desplazarse por sí mismo</b> (solo o con ayuda de un dispositivo de asistencia) y tener un cuidador identificado que acompañe al paciente a las visitas y supervise los procedimientos del estudio.</li> <li>• Antecedentes de síntomas psicóticos durante al menos 2 meses antes del cribado.</li> <li>• CGS-I <math>\geq 4</math> en el screening</li> <li>• Cumplir <u>uno de los siguientes criterios</u> en el cribado: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Delirios de moderados a graves</b> (NPI-C <math>\geq 2</math> en 2 de los 8 ítems)</li> <li>- <b>Alucinaciones de moderadas a graves</b> (NPI-C <math>\geq 2</math> en 2 de los 7 ítems)</li> </ul> </li> <li>• MMSE entre 8 y 22.</li> <li>• <b>Medicación estable (durante al menos 6 semanas)</b>.</li> <li>• Está dispuesto a acudir a todas las visitas y cumplir las instrucciones y requisitos del protocolo.</li> <li>• IMC entre 18 y 40 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Las mujeres no deben estar embarazadas ni en periodo de lactancia. Mujeres y hombres deben utilizar métodos anticonceptivos.</li> <li>• Si el sujeto está tomando un inhibidor de la colinesterasa y/o memantina, debe haber estado una dosis estable durante 6 semanas antes de la selección (visita 1A), y estar dispuesto a mantener una dosis estable durante la duración del estudio.</li> </ul>
<p>Criterios de exclusión</p>	<p><u>Psiquiátricos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas psicóticos atribuibles principalmente a una enfermedad distinta del Alzheimer.</li> <li>• <b>Episodio depresivo mayor con rasgos psicóticos en los últimos 12 meses.</b></li> <li>• <b>Diagnóstico de Eje I</b> de delirio, trastorno amnésico, trastorno bipolar, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.</li> <li>• Riesgo de comportamiento suicida</li> <li>• Antecedentes recientes de tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, anticonvulsivos, litio, antidepresivos tricíclicos o cualquier otro medicamento psicoactivo salvo ansiolíticos de uso puntual.</li> <li>• Incapaz de reducir y suspender una medicación concomitante que impediría la participación en el estudio.</li> <li>• Exposición previa a KarXT</li> </ul> <p><u>Médicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiciones <b>médicas importantes</b> o graves, incluidas enfermedades pulmonares, hepáticas, renales, hematológicas, gastrointestinales, endocrinas, inmunológicas, dermatológicas, neurológicas, cardiovasculares u oncológicas, o cualquier otra condición que, en opinión del Investigador, podría poner en peligro la seguridad del sujeto, capacidad para completar o cumplir con los procedimientos del estudio o validez de los resultados del estudio</li> <li>• <b>Ictus isquémico en los últimos 12 meses</b></li> </ul>

- Antecedentes de **Angiopátia Amiloide Cerebral**, epilepsia, neoplasia del SNC, función tiroidea inestable o síncope inexplicable.
- Cualquiera de las siguientes:
  - Insuficiencia cardiaca congestiva
  - Angina de pecho de grado 2 o superior
  - Taquicardia ventricular sostenidas
  - Fibrilación ventricular
  - Desfibrilador cardiaco implantable
- Infarto de miocardio en los últimos 6 meses.
- Antecedentes personales o familiares de síndrome de QT largo.
- VIH, cirrosis, anomalías de las vías biliares, carcinoma hepatobiliar y/o infecciones víricas hepáticas activas.
- Antecedentes de retención urinaria, retención gástrica o galucoma de ángulo estrecho.
- Antecedentes de síndrome del intestino irritable o estreñimiento grave que requiera tratamiento en los últimos 6 meses
- Hallazgo anormal clínicamente significativo en la exploración física, historia clínica, ECG o resultados de laboratorio.
- Análisis toxicológico de orina positivo en drogas para sustancias distintas del cannabis o las benzodiacepinas(cannabis y benzodiacepinas de acción corta o media están permitidas en cantidades limitadas durante el estudio).
- En opinión del Investigador o Monitor el paciente no es apto para participar en el estudio.
- COVID-19 en las 2 últimas semanas o durante el cribado.
- Incapaz de reducir y suspender una medicación concomitante que impediría la participación en el estudio.
- Exposición previa a KarXT
- Síntomas de Alzheimer debidos a trospio.
- Participación en otro estudio en los últimos 3 meses o participación en más de 2 estudios en el último año.
- Indisponibilidad de reducir y suspender una medicación concomitante que impida la participación en el periodo de tratamiento.
- Haber experimentado algún AEs significativo debido al trospium, incluida la hipersensibilidad por trospium
- **Fármacos no permitidos:**
  - 1) Antecedentes recientes de tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, anticonvulsivos (p.ej., lamotrigina, divalproex), litio, antidepresivos tricíclicos (p., imipramina, esipramina) o cualquier otro medicamento psicoactivo, salvo ansiolíticos de uso puntual (p.ej., lorazepam).
  - 2) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina podrán permitirse al ser tomados en dosis estables durante al menos 8 semanas antes del cribado (visita 1A).
  - 3) La mirtazapina o la trazodona pueden utilizarse como hipnóticos si se iniciaron al menos 8 semanas antes del cribado (visita 1A).
- **Con tratamiento previo, actual o a tratar con:**  
Participación en otro estudio clínico en el que el sujeto haya recibido un fármaco experimental o en investigación en los 3 meses anteriores a la selección (visita 1A), o que ha participado en más de 2 estudios clínicos en el último año.
- **Intervención no farmacológica:**

Características	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicación del estudio: KarXT</li> <li>• Pacientes activos: 0</li> <li>• Dosis: 3 veces al día con el estómago vacío (al menos 1 hora antes de comer o 2 horas después de comer -antes de cada visita por la mañana-).</li> <li>• Duración: Cribado de hasta 30 días y tratamiento de 12 semanas.</li> <li>• Aleatorización: 1:1 KarXT o placebo</li> </ul>
Criterios de Randomización	<p>Los sujetos deben cumplir los siguientes criterios al final del Período de Tratamiento Simple Ciego (Semana 12, Visita 10) antes de la aleatorización y administración de la primera dosis de IMP o placebo equivalente en el Período de Retirada Aleatorizado Doble Ciego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cumplir los siguientes criterios de respuesta <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Disminución <math>\geq 40\%</math> (mejoría con respecto al valor baseline [Día 1, Visita 2]) en las Semanas 10 (Visita 9) y 12 (Visita 10, inicio del Período de Tratamiento de Retirada Aleatorizado Doble Ciego) en la puntuación NPI-C: H+D Y</li> <li>b. Puntuación CGI-C de 1 (muy mejorada) o 2 (muy mejorada) en las Semanas 10 (Visita 9) y 12 (Visita 10). La CGI-C requiere que el evaluador tenga en cuenta aspectos de la psicosis antes de proporcionar una evaluación global del cambio. Estos aspectos incluyen las alucinaciones y los delirios.</li> </ol> </li> <li>2. Tomar una dosis mínima de KarXT de 90/9 mg/día (30/3 mg TID) en la semana 12 (visita 10).</li> </ol> <p>En opinión del Investigador, el sujeto es apto para la aleatorización en el estudio sin ningún hallazgo que, en opinión del Investigador, pueda comprometer la seguridad del sujeto o afectar a su capacidad para adherirse al programa de visitas del protocolo.</p> <p><b>El paciente NO recibirá una compensación económica por su participación en el estudio.</b></p>

