

INFORME FINAL DEL ENSAYO NONSTOP

Título del estudio: Eficacia del tratamiento continuo versus discontinuación basada en presencia de pródromos en primeros episodios psicóticos no afectivos

Nombre y dirección del promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

NIF: G-41825811

C/ Américo Vespucio, 5. Bloque 2, 2ª planta

41092 - Sevilla

Tel.: 955040460 / Fax: 955 040 457

Medicamento en estudio: En este estudio se utilizan medicamentos autorizados en España, que contengan los siguientes principios activos, del grupo terapéutico N05A “Antipsicóticos” (con la excepción del Litio, N05AN):

INDICACIÓN DEL ESTUDIO: primeros episodios psicóticos no afectivos

DISEÑO DEL ENSAYO: Ensayo clínico de fase III, multicéntrico nacional, con asignación aleatoria por minimización, abierto.

CÓDIGO DEL PROTOCOLO: NONSTOP

EudraCT: 2011-004826-87

FECHA DE INICIO: 21-Nov-2012

FECHA DE FIN : 21-Mar-2016

INVESTIGADOR COORDINADOR: Dr. Miguel Ruiz Veguilla. Unidad Gestión Clínica, Psiquiatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Organización y seguimiento: Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, Hospital Universitario Virgen del Rocío (UICEC-HUVR)

FECHA DEL INFORME: 28-SEP-2017

Realizado por: Dra. Clara M. Rosso Fernández

Este estudio ha sido realizado de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica, incluido el archivo de los documentos esenciales.

1.- SINOPSIS

Nombre del Promotor: Fundación Progreso y Salud	(Para uso exclusivo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)
Título: Eficacia del tratamiento continuo versus discontinuación basada en presencia de prodromos en primeros episodios psicóticos no afectivos. Estudio NONSTOP	
Periodo del estudio: Fecha inclusión primer paciente: Periodo de reclutamiento: 24 meses	Fase del ensayo: III
Objetivo Principal: <p>Evaluar si en una muestra de pacientes con diagnóstico de primeros episodios psicóticos no afectivos, estabilizados con tratamiento antipsicótico durante 12 meses y que cumplan los criterios de remisión clínica, una estrategia de “discontinuación” del tratamiento antipsicótico basada en la presencia de prodromos comparada con una estrategia de mantenimiento de la medicación antipsicótica reduce el número de recaídas clínicas a los 12 meses de la intervención.</p>	
Objetivos Secundarios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Determinar si existen diferencias a los 12 meses de la intervención entre las dos ramas de tratamiento en relación con el funcionamiento (WHO-DAS más rendimiento en trabajo y colegio), calidad de vida o reingreso. 2. Determinar si existen diferencias a los 12 meses de la intervención entre las dos ramas de tratamiento en relación al rendimiento cognitivo (ver ANEXO VII). 3. Identificar en el momento de la intervención características clínicas, estado de recuperación funcional y características cognitivas que se benefician de la estrategia terapéutica de discontinuación. 	
Metodología: <p>Ensayo clínico de fase III, multicéntrico nacional, con asignación aleatoria por minimización, abierto.</p> <p>Brazo 1: Intervención de mantenimiento del tratamiento antipsicótico que corresponda según la práctica clínica habitual.</p> <p>Brazo 2: Intervención de discontinuación del tratamiento antipsicótico basada en la presencia de prodromos.</p>	
Número de pacientes: <p>Para detectar un mínimo riesgo relativo de 0,65 y alcanzar una potencia de la prueba del 85% es necesario incluir 104 unidades experimentales, distribuidas de manera equitativa en los dos grupos experimentales: 52 para el grupo con continuidad del tratamiento y 52 para los de discontinuidad.</p>	
Diagnóstico y criterio principal de inclusión: <p>Este estudio se realizará en una muestra de 104 sujetos de entre 18 y 55 años, diagnosticados de primer episodio de psicosis no afectiva, que llevan 12 (+/- 2) meses de tratamiento y presentan criterios de remisión clínica, y sean atendidos en alguna de las Unidades de Salud Mental que participan.</p>	
Criterios de evaluación: Eficacia: <p>Como variable principal se medirá la recaída clínica siguiendo los criterios de aumento en la puntuación de la escala de evaluación PANSS, la valoración ICG, hospitalización por episodio psicótico e intento de suicidio.</p>	

Seguridad: Exploración física, medidas antropométricas y constantes vitales. Electrocardiograma. Pruebas de laboratorio. Incidencia de Acontecimientos Adversos.

Conclusiones:

No se han podido obtener conclusiones sobre la hipótesis planteada, ya que no hay tamaño muestral suficiente como para poder realizar un análisis, más que el de datos demográficos basales y el de seguridad mediante la notificación de acontecimientos adversos acaecidos, que no pueden ser de ninguna forma concluyentes.

Fecha del Informe: 28-SEP-2017

Selección de pacientes: Pacientes adultos de ambos sexos, de entre 18 y 55 años, diagnosticados de primer episodio de psicosis no afectiva, que lleven 12 (+/- 2) meses de tratamiento antipsicótico sin aumento de dosis en los últimos 3 meses y que presenten criterios de remisión clínica.

Objetivo principal: Evaluar si en una muestra de pacientes con diagnóstico de primeros episodios psicóticos no afectivos, estabilizados con tratamiento antipsicótico durante 12 meses y que cumplan los criterios de remisión clínica, una estrategia de “discontinuación” del tratamiento antipsicótico basada en la presencia de pródromos comparada con una estrategia de mantenimiento de la medicación antipsicótica reduce el número de recaídas clínicas a los 12 meses de la intervención.

Variable principal: Recaída clínica siguiendo los criterios de aumento en la puntuación de la escala de evaluación PANSS, la valoración ICG, hospitalización por episodio psicótico e intento de suicidio que a juicio clínico aconseje la discontinuación del estudio.

Duración de la intervención: 12 meses.

2.- ÍNDICE

1.- SINOPSIS	1
2.- ÍNDICE	3
3.- ASPECTOS ÉTICOS	5
3.1 Comités Éticos de Investigación Clínica implicados	5
3.2 Directrices éticas del ensayo	5
3.3 Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado	5
4.- INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ENSAYO	5
5.- INTRODUCCIÓN	6
6.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	7
7.- PLAN DE INVESTIGACIÓN	7
7.1 Diseño global del estudio	7
7.2 Discusión del diseño, incluyendo la elección del grupo control	1
7.3 Selección de la población de estudio	1
7.4 Tratamiento del ensayo	2
7.5 Producto en investigación	2
7.6 Método de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento	3
7.7 Enmascaramiento	3
7.8 Evaluaciones de eficacia y seguridad realizadas	3
7.9 Variable principal de eficacia	5
7.10 Control de calidad de los datos	5
7.11 Métodos estadísticos previstos en el protocolo y determinación del tamaño muestral	6
7.12 Cambios en la realización del estudio o análisis planificados	7
8.- SUJETOS DEL ESTUDIO	9
8.1 Distribución de pacientes	9
8.2 Desviaciones más relevantes de protocolo	10



9.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	12
9.1 Conjunto de datos analizados	12
9.2 Medidas de cumplimiento terapéutico.....	12
9.3 Resultados de eficacia y tablas de datos de pacientes individuales	13
10.- EVALUACIONES DE SEGURIDAD	13
11.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES	13

3.- ASPECTOS ÉTICOS

3.1 Comités Éticos de Investigación Clínica implicados

El protocolo del ensayo, la hoja de información al paciente, así como el resto de documentación necesaria para la valoración de los aspectos éticos del mismo y sus sucesivas enmiendas, fueron evaluados por el Comité Coordinador de Ética para la Investigación Biomédica de Andalucía que actuó como comité de referencia recogiendo los aspectos relativos aportados por cada uno de los comités locales afectados.

Se evaluaron las versiones 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 del protocolo y las versiones 1.0, 1.1 y 1.2 de la hoja de información al paciente.

3.2 Directrices éticas del ensayo

El ensayo se ha realizado teniendo en cuenta los requisitos éticos y legales establecidos en las Normas de Buena Práctica Clínica, lo establecido en el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero que Regulaba los Ensayos Clínicos con Medicamentos de Uso Humano y la Declaración de Helsinki. Así mismo, el estudio ha sido sometido a la revisión y autorización de los Comités Éticos anteriormente mencionados.

3.3 Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado

Los pacientes eran incluidos en este ensayo después de que los investigadores hubieran comprobado que los posibles candidatos cumplían todos los criterios de selección, hubieran proporcionado la información adecuada sobre los objetivos, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales y hubieron obtenido el consentimiento informado por escrito del paciente antes de realizar cualquier procedimiento del ensayo.

4.- INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ENSAYO

Investigador coordinador: Dr. Dr. Miguel Ruiz Veguilla. Unidad Gestión Clínica, Psiquiatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Organización y seguimiento: Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, Hospital Universitario Virgen del Rocío (UICEC-HUVR)

Centros participantes:

CENTRO /HOSPITAL	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hospital Virgen del Rocío	Miguel Ruiz Veguilla
Unidad de Salud Mental de Andújar	Fernando Sarramea Crespo
Unidad de Salud Mental de Martos	Miguel E. Ortigosa Luque
Unidad de Salud Mental Motril-Centro	María Luisa Barrigón Estévez
Unidad de Salud Mental de Baza	Eva Bravo Barba
Hospital Francisc de Borja	María Lacruz Silvestre
Hospital de Basurto	Sonia Bustamante Madariaga
Hospital El Tomillar	Joaquín Martín Muñoz
Hospital Civil	Fermín Mayoral Cleries
Unidad de Salud Mental de Villamartín	José María Mongil San Juan
Hospital Rodríguez Lafora	Juan Dios Molina Martín
Hospital Infanta Sofía	Rosario Gutiérrez Labrador
Unidad de Salud Mental Miraflores	M ^a Luisa Zamarro Arraz
Unidad de Salud Mental Tetuán	Mariano Hernández Monsalve
Fundación Argibide	Ignacio Mata Pastor

5.- INTRODUCCIÓN

El tratamiento antipsicótico ha supuesto un avance en el tratamiento de los síntomas agudos de la esquizofrenia. Los beneficios del tratamiento con antipsicóticos se han observado no solo en la disminución de los síntomas psicóticos, sino también en diversas funciones cognitivas y en la disminución de las recaídas.

En contraste con los antipsicóticos típicos, que se asociaban a efectos neurotóxicos, los antipsicóticos atípicos se apuntan como candidatos a un efecto antiapoptosis. Sin embargo, la otra cara del tratamiento antipsicótico la constituye la presencia de efectos adversos, algunos de ellos con repercusiones sanitarias, como el sobrepeso, interacciones en el perfil lipídico, problemas cardiovasculares y diabetes. La presencia de estos efectos secundarios se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad.

Si bien los resultados de las investigaciones en ensayos clínicos de discontinuación vs mantenimiento son contradictorios, las guías terapéuticas (Nacional Institute for Health and Clinical Excellence, American Psychiatry Association, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry, Ministerio de Sanidad Español) se posicionan con medidas conservadoras de tratamiento durante 1 ó 2 años. Pocos estudios han evaluado el impacto negativo (efectos secundarios, estigma) de la estrategia de mantenimiento del tratamiento durante más de 1 año frente a la discontinuación.

En el presente estudio pretendemos evaluar si en una muestra de primeros episodios psicóticos no afectivos, atendidos en centros de salud mental, estabilizados con tratamiento antipsicótico durante 12 meses y que cumplan los criterios de remisión clínica, una estrategia de mantenimiento de la medicación antipsicótica reduce el número de recaídas comparada con una estrategia de “discontinuación basada en la presencia de pródromos” del tratamiento antipsicótico a los 12 meses de la intervención. Especial interés tiene la medida del “estatus funcional” al inicio de la intervención, con el objetivo de determinar si aquellos pacientes que presentan una recuperación funcional completa con respecto al inicio de la enfermedad se ven más beneficiados de una intervención de discontinuación del tratamiento.

6.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO

En el presente trabajo pretendemos evaluar si en una muestra de pacientes con diagnóstico de primeros episodios psicóticos no afectivos, estabilizados con tratamiento antipsicótico durante 12 meses y que cumplan los criterios de remisión clínica, una estrategia de “discontinuación” del tratamiento antipsicótico basada en la presencia de pródromos comparada con una estrategia de mantenimiento de la intervención.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar si existen diferencias a los 12 meses de la intervención entre las dos ramas de tratamiento en relación con en el funcionamiento (WHO-DAS más rendimiento en trabajo y colegio), calidad de vida o reingreso.
2. Determinar si existen diferencias a los 12 meses de la intervención entre las dos ramas de tratamiento en relación al rendimiento cognitivo (ver ANEXO VII).
3. Identificar en el momento de la intervención características clínicas, estado de recuperación funcional y características cognitivas que se beneficien de la estrategia terapéutica de discontinuación.

7.- PLAN DE INVESTIGACIÓN

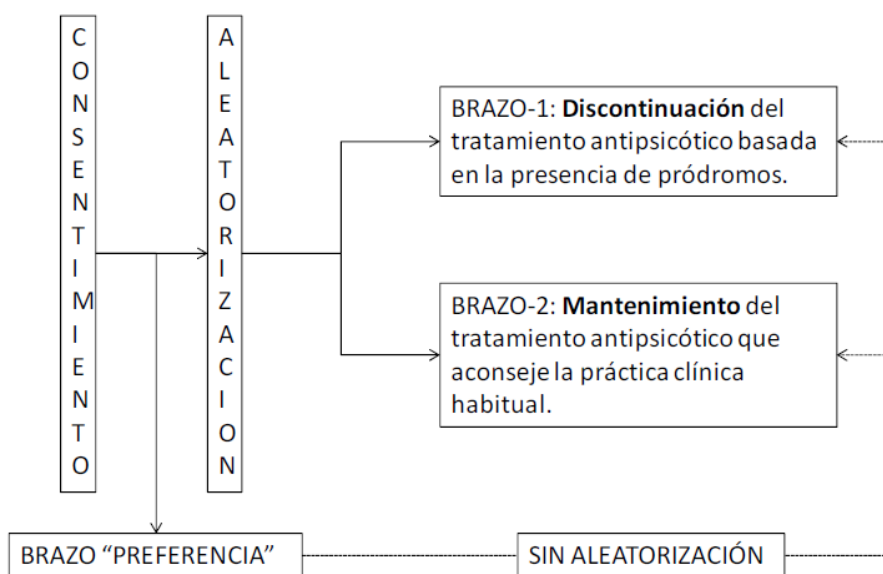
7.1 Diseño global del estudio

Los pacientes que presentan un primer episodio psicótico no afectivo, que llevan 12 meses de tratamiento antipsicótico, que presentan criterios de remisión, y en los que se sigue un tratamiento de discontinuación basado en la presencia de pródromos (rama intervención), van a presentar igual o mejor evolución clínica a los 12 meses que los sujetos con la misma patología pero que prolongan el tratamiento antipsicótico 12 meses adicionales.

El presente estudio es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, con asignación aleatoria por minimización, abierto, prospectivo, de dos brazos paralelos de intervención:

- Brazo 1: Intervención de mantenimiento del tratamiento antipsicótico que corresponda según la práctica clínica habitual.
- Brazo 2: Intervención de discontinuación del tratamiento antipsicótico basada en la presencia de pródromos.

El estudio contempla una tercera rama experimental no aleatorizada en la que, tras la firma del consentimiento, la asignación se basa en las preferencias del paciente por alguno de los dos brazos de intervención (rama preferencia del paciente).



PERIODOS DEL ESTUDIO

Las visitas del ensayo clínico se estructuran en 16 visitas de acuerdo al esquema que se muestra a continuación:

VISITA	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16
SEMANA	0	2	4	6	8	10	12	14	16	20	24	28	32	36	40	44	48
MES			1		2		3		4	5	6	7	8	9	10	11	12
CI y Aleatorización	X																
Datos Sociodemograficos	X																
Historia clínica y anamnesis	X																
Exploración física	X										X						X
SCID	X																X
K-SADS-PL	X																
MARS	X										X						X
E. YOUNG	X										X						X
E. HAMILTON	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
UKU	X										X						X
BARS	X										X						X
FIGS	X																
PANSS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ICG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
WHO-DAS, SFS, EAG,GAF	X										X						X
SF36	X										X						X
COLUMBIA	X										X						X
SALSEX	X										X						X
CIDI	X										X						X
Función cognitiva	X										X						X
A.Premorbido Social y Académico	X																
Trastorno Conducta infancia	X																
Carga Familiar	X										X						X
Variable Vocacional	X										X						X
Criterios pródromo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reingresos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diario del Paciente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Recuento de medicación	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acontecimientos adversos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

7.2 Discusión del diseño, incluyendo la elección del grupo control

- El estudio se basa en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada supone, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimiza los riesgos para los sujetos participantes en el mismo.
- La importancia de la información buscada justifica el riesgo al que se exponen los sujetos participantes en el ensayo clínico.

7.3 Selección de la población de estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Haber sido atendido en uno de los centros participantes en el estudio.
- Tener entre 18 y 55 años de edad.
- Diagnóstico de Psicosis no afectiva (Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, psicosis aguda, otras psicosis) según criterios DSM-IV.
- Tratamiento antipsicótico durante 12 meses (+/- 2 meses).
- No se han producido aumentos en la dosis de antipsicóticos en los últimos 3 meses.
- No se han producido intentos autolíticos durante los 6 últimos meses de tratamiento antipsicótico.
- Presentar criterios de remisión clínica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No hablar de forma fluida la lengua española.
- Toma de eutimizantes (litio, antiepilépticos)
- Dependencia por alcohol u otras sustancias de abuso (cannabis, cocaína...)
- Antecedente de TCE con pérdida de conciencia mayor de 1 hora, accidente vasculocerebral, o enfermedades del SNC.
- Coeficiente intelectual menor de 70
- Embarazo o planificación de quedarse embarazada durante el ensayo clínico.

CRITERIOS DE RETIRADA

- Negativa a la toma del medicamento durante más de 7 días continuados.
- Cualquier circunstancia que obligue a cambio o supresión de la pauta de tratamiento, entre las que destacan, por más probables, intolerancia a los fármacos o eventos adversos inaceptable y enfermedades intercurrentes.
- Falta de asistencia a más de 4 visitas durante el seguimiento.
- Presencia de alguna enfermedad somática intercurrente que a criterio clínico desaconseje la continuación del sujeto en el estudio.
- Imposibilidad de retirada escalonada de tratamiento.
- Imposibilidad de mantener más de 4 semanas al paciente sin tratamiento.

- Embarazo confirmado mediante prueba de orina.

7.4 Tratamiento del ensayo

Brazo 1: Discontinuación del tratamiento antipsicótico

Se realizará una retirada gradual de la terapia antipsicótica a razón de un 25% de la dosis cada 4 semanas (Gaebel y cols., 2002). Cuando la medicación que corresponda sea un inyectable de larga duración se actuara de la siguiente manera: el sujeto se aleatorizará el mismo día que le corresponda la siguiente dosis del inyectable. Si cae en el brazo de mantenimiento el inyectable se le administrará sin ningún cambio. Si cayese en el brazo de discontinuación del tratamiento, la dosis correspondiente no se administraría, y la retirada gradual se realizaría mediante la toma de presentaciones orales siguiendo la misma pauta descrita con anterioridad.

En todo caso se reintroducirá la medicación antipsicótica tan pronto como el sujeto presente algunos de los siguientes síntomas prodrómicos, durante al menos una semana: problemas de sueño, inquietud, problemas de concentración, tensión y nerviosismo, pérdida de interés y depresión.

Brazo 2: Mantenimiento del tratamiento antipsicótico

Se mantendrá el tratamiento antipsicótico que aconseje la práctica clínica habitual, durante los 12 meses de seguimiento del estudio.

En este brazo de intervención se admite la realización de cambios en las dosis de medicación antipsicótica, pero no se podrán realizar cambios en el tipo de medicación antipsicótica.

Brazo de preferencia del paciente (no aleatorizado)

Cuando el paciente exprese una preferencia clara, y no ceda su consentimiento para ser aleatorizado, se le invitará a seguir en el estudio, y, una vez firme el consentimiento, se le asignará al brazo de preferencia del paciente, en el que la asignación no será aleatoria sino que se basará en la preferencia del sujeto participante.

7.5 Producto en investigación

GRUPO ATC	DESCRIPCIÓN	PRINCIPIOS ACTIVOS
N05AA	Fenotiazinas con cadena lateral alifática	clorpromazina, levomepromazina,
N05AB	Fenotiazinas con estructura piperazínica	flufenazina, perfenazina, trifluoperazina
N05AC	Fenotiazinas con estructura piperidínica	pipotiazina, periciazina
N05AD	Derivados de la Butirofenona	haloperidol, droperidol
N05AE	Derivados del Indol	sertindol, ziprasidona,
N05AF	Derivados del Tioxanteno	flupentixol, zuclopentixol,

N05AG	Derivados de la Bifenilbutilpiperidina	pimozida
N05AH	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas	clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina, clotiapina
N05AL	Benzamidas	amisulprida, sulprida, tiaprida
N05AX	Otros antipsicóticos	paliperidona, risperidona, aripiprazol

7.6 Método de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento

La asignación se realizará basándose en una aleatorización mixta balanceada por la presencia del factor pronóstico: sexo y edad (menor de 25 años). Este método, conocido como aleatorización por “minimización”, es considerado el más idóneo en ensayos clínicos con una muestra pequeña (Haynes 2006; Treasure y MacRae 1998, Wunderink et al., 2007).

La aleatorización se realizará a través de una única lista donde se aleatorizarán 104 sujetos a una de las dos ramas. La lista incluirá un 20% más de sujetos, para tener en cuenta los sujetos que cumplan los “criterios de salida del estudio”, que serán reemplazados por un nuevo sujeto que se aleatorizará. Solo el personal de la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Hospital Virgen del Rocío tendrá acceso a la lista de aleatorización, y será el responsable de comunicar telefónicamente la rama de intervención a la que resulte asignado el sujeto.

Con la intención de evaluar la eficacia que tiene la preferencia del paciente se considerará una tercera rama experimental donde los pacientes no serán aleatorizados. Esta rama la formaran aquellos sujetos que hayan prestado su consentimiento para participar, pero que no quieran ser aleatorizados debido a que tienen una “fuerte” preferencia por uno de los dos brazos de intervención. En este caso el paciente será asignado a una tercera rama denominada “rama preferencia del paciente” que será analizada como una sola rama, independientemente de la elección que hayan preferido el sujeto.

7.7 Enmascaramiento

El diseño del ensayo es abierto y por tanto no aplica enmascaramiento. Sin embargo algunas de variables clínicas y de funcionamiento que se medirán para valorar la eficacia de la intervención serán evaluadas por personas ciegas a la rama a la que pertenece el sujeto. Las variables que se evaluarán de manera “ciega” por terceros son calidad de vida, rendimiento cognitivo y funcionamiento.

7.8 Evaluaciones de eficacia y seguridad realizadas

VARIABLES DE EFICACIA

Variable principal:

Recaída clínica siguiendo los criterios de aumento en la puntuación de la escala de evaluación PANSS, la valoración ICG, hospitalización por episodio psicótico e intento de

suicidio (que el clínico considere), que a juicio clínico aconseje la discontinuación del estudio.

Estas variables serán evaluadas conforme al calendario de visitas descrito en el apartado 7.

Variables secundarias:

Variables clínicas:

- Severidad de síntomas
- Severidad y mejoría clínica (ICG)
- Escala de Manía (Escala YOUNG)
- Escala Depresión (Escala HAMILTON)
- Peso (kg)
- Perímetro abdominal

Función Cognitiva: Funciones neuropsicológicas (atención, memoria de trabajo, función ejecutiva, aprendizaje y memoria).

Variable Vocacional

- Cuánto gana al mes
- Matriculado en estudios oficiales
- Alta en seguridad social

Remisión Funcional: aquellos pacientes que según el trabajador social y el psiquiatra hayan alcanzado en el trabajo o colegio un nivel igual o mejor que el que tenían antes de la enfermedad, junto con una puntuación en la escala WHO-DAS de 1 ó 2.

Sexualidad (Escala SALSEX)

Consumo de drogas y alcohol (Escala CIDI)

Ideación suicida (Escala COLUMBIA)

Trastornos de conducta en la infancia

Ajuste premórbido social y académico

Carga Familiar:

- GHQ
- Escala Autoaplicada de Carga Familiar

Funcionamiento:

- WHO-DAS
- EAG
- GAF
- SFS

Estas variables serán evaluadas conforme al calendario de visitas descrito en el apartado 7.

VARIABLES DE SEGURIDAD

Efectos secundarios:

- Efectos secundarios (Escala UKU, y evaluación clínica)
- Escala BARS de acatisia
- Incidencia de acontecimientos adversos.

7.9 Variable principal de eficacia

Criterios de remisión

Se considerará como criterio de remisión:

Puntuar en la **PANSS**, durante 3 meses:

- P1: Delirios ≤ 2
- P2: Desorganización Conceptual ≤ 3
- P3: Comportamiento alucinatorio ≤ 2
- P6: Susplicacia ≤ 4
- PG9: Contenidos inusuales del pensamiento ≤ 3

Impresión clínica global (ICG): Severidad de la Enfermedad ≤ 2

Criterios de recaída clínica

Se considerarán criterios de recaída clínica presentar una puntuación igual o mayor de la que se señalan en al menos uno de los siguientes sub- ítems de la PANSS durante al menos 1 semana, y además los dos criterios de ICG. O bien intento autolítico u hospitalización por episodio psicótico.

PANSS:

- P1 (Delirios): ≥ 3
- P2 (Desorganización Conceptual): ≥ 4
- P3 (Alucinaciones): ≥ 3
- P6 (Susplicacia): ≥ 5
- G9 (Contenido del pensamiento inusual): ≥ 4

Impresión Clínica Global:

- Severidad de la enfermedad: ≥ 3
- Mejora: ≥ 5

Intento autolítico

Hospitalización en unidad de psiquiatría por episodio psicótico

7.10 Control de calidad de los datos

Los datos recogidos en el los cuadernos de recogida de datos de cada uno de los pacientes incluido en cada uno de los centros, fueron revisados por el monitor encargado del ensayo.

El monitor, en las distintas visitas presenciales de monitorización a los centros, ha verificado que los datos han sido fielmente transcritos desde la historia clínica de los pacientes (evolución, analíticas y otros) al CRD, guardando la confidencialidad de los pacientes según la ley de protección de datos en vigor.

Cuando el monitor en dichas visitas detectó alguna discordancia entre el CRD y la historia clínica del paciente, lo comunicó al investigador para su corrección o explicación.

El control de la calidad de los datos ha contado con una visita inicial a todos los centros, y a posteriori de la inclusión del primer paciente tantas visitas intermedias de seguimiento como fueran necesarias, atendiendo al número de pacientes incluidos. Una vez finalizado el periodo de reclutamiento y seguimiento del último paciente incluido en el centro, se realizaron las visitas de cierre de los centros.

Por otra parte, como tarea de monitorización, el monitor realizó un control de la de los registros de dispensación de la medicación del ensayo clínico para su administración a los pacientes.

7.11 Métodos estadísticos previstos en el protocolo y determinación del tamaño muestral

PLAN ESTADÍSTICO

Para el tratamiento estadístico de los datos se elaborará una base de datos donde se recogerán las variables del estudio. Posteriormente se analizarán estas variables con el paquete informático SPSS o con un programa informático comparable.

1) Análisis descriptivo: en primer lugar se realizará un análisis descriptivo de las principales variables. Las variables continuas se resumirán mediante estadísticos descriptivos, y las variables categóricas por frecuencia y porcentajes. Se presentarán estimaciones junto con los intervalos de confianza al 95% bilaterales, salvo que se especifique otro criterio. Se listarán todos los datos recogidos en el CRD. Se elaborarán sistemáticamente unos listados de datos o revisión de tablas durante el desarrollo del estudio con objeto de identificar datos omitidos, alteraciones, valores fuera de rango etc. Por lo general no se imputarán los datos omitidos, a menos que se señale otro criterio.

2) Análisis bivalente: para analizar si existen diferencias significativas entre los grupos (rama intervención y rama mantenimiento del tratamiento) en cuanto a las proporciones de recaídas se calculará el test Chi-cuadrado. Para estudiar si existen diferencias significativas entre los grupos se utilizará el test Chi-cuadrado para variables cualitativas y t-Student para muestras independientes o Mann-Whitney para variables continuas (según si se verifica o no las hipótesis de normalidad del modelo). Para analizar si se cumple la hipótesis de normalidad se utilizará el Test de Shapiro Wilks que es el más apropiado cuando el tamaño de la muestra es pequeño.

3) Análisis multivariante: se realizará un análisis de regresión logística multivariante. En todos los casos se considerará un nivel de significación de 0.05. Posteriormente se realizará un análisis teniendo en cuenta los casos de salida del estudio ("worst case scenario").

CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Dado que el objetivo principal es identificar si el riesgo de una recaída para los pacientes con una intervención de mantenimiento del tratamiento (r_1) es inferior al riesgo de recaídas para los pacientes con una intervención de discontinuación del tratamiento antipsicótico (r_2), entonces definiendo el riesgo relativo como $RR=r_1/r_2$, ésta hipótesis se puede expresar matemáticamente como $H_0: RR=1$ vs. $H_1: RR<1$.

Para determinar el tamaño de muestra necesario, se asume lo siguiente:

- La razón de asignación $n_1/n_2=1$.

- La tasa de recaída (después de un año) en pacientes con discontinuación del tratamiento es del 79% (Chen, E.Y., et al.; 2010)
- Nivel de significancia del 5%,
- Una proporción esperada de pérdidas (pérdida de información, abandono, entre otros)
- del 20%.

Y se obtiene que para detectar un mínimo riesgo relativo de 0,65 y alcanzar una potencia de la prueba del 85% es necesario incluir 104 unidades experimentales, distribuidas de manera equitativa en los dos grupos experimentales: 52 para el grupo con continuidad del tratamiento y 52 para los de discontinuidad.

7.12 Cambios en la realización del estudio o análisis planificados

A continuación se detallan los cambios ocurridos en el protocolo desde el momento de su autorización hasta la realización del presente informe:

INFORMACIÓN GENERAL

Versión y fecha del protocolo vigente aprobado	Versión 1.5 de 29 de octubre de 2012
Versión y fecha del C.I. vigente aprobado	Versión 1.2 de 20 de julio de 2012
Versión y fecha del protocolo inicial aprobado	Versión 1.0 de 03 de febrero de 2012

ENMIENDAS

Versión	Fecha	Relevante / No Relevante
1.1	13 de marzo de 2012	Relevante
1.2	05 de mayo de 2012	Relevante
1.3	25 de mayo de 2012	Relevante
1.4	27 de julio de 2012	Relevante

Resumen de cambios realizados en el protocolo desde la primera versión:

- Protocolo versión 1.1 de 13 de marzo de 2012

Se realiza una modificación del objetivo principal, se corrigieron erratas en el protocolo y también se modificó la hoja de información del paciente en respuesta a aclaraciones solicitada por parte de un CEIC local.

- Protocolo versión 1.2 de 05 de mayo de 2012

Se añaden dos nuevos centros participantes y se eliminan 4 centros previamente seleccionados.

- Protocolo versión 1.3 de 25 de mayo de 2012

Se elimina del objetivo principal el texto que hacía mención a los centros específicos donde se atenderían a los pacientes del estudio.

Se modifica la edad a tener en cuenta como factor pronóstico para la realización de la aleatorización mixta balanceada por la presencia de los factores pronóstico: sexo y edad, pasando de 35 a 25 años de edad.

También se realiza una modificación en la variable principal de valoración, pasando a tenerse en cuenta la hospitalización por episodio psicótico en vez por enfermedad mental. Además del cambio en la variable principal, uno de los criterios de recaída clínica también fue modificado en este sentido.

- Protocolo versión 1.4 de 27 de julio de 2012

Se procedió a la contratación de una póliza de seguros de responsabilidad civil, modificándose así el apartado de financiación y seguro del protocolo. Como consecuencia de la contratación de esta póliza de seguro, se realizó una ampliación de centros, pasando a incorporarse al estudio 4 nuevos centros.

- Protocolo versión 1.5 de 29 de octubre de 2012

Se realiza una ampliación de centros, incorporándose 1 centro más al estudio.

8.- SUJETOS DEL ESTUDIO

8.1 Distribución de pacientes

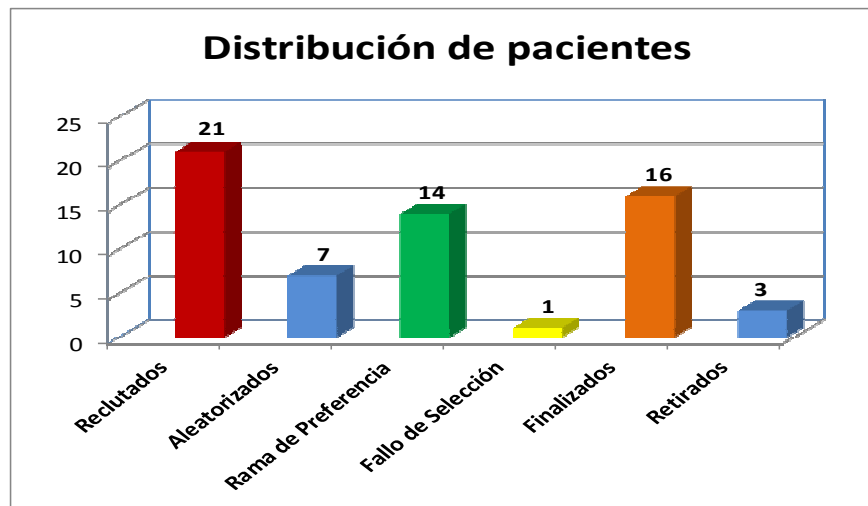
Centro	Visita Inicio	Visita Cierre	Pacientes Incluidos	Pacientes Aleatorizados	Rama Preferencia	Pacientes Finalizados
USM de Baza	10/07/2012	21/05/2015	3	1	2	3
H.U. Virgen del Rocío	13/07/2012	----	1	1	0	0
Hospital El Tomillar	24/07/2012	23/06/2015	2	0	2	2
USM de Motril	26/07/2012	04/12/2013	1	0	1	1
USM de Villamartín	03/08/2012	18/07/2014	0	0	0	0
USM de Andújar	05/10/2012	----	0	0	0	0
Hospital Civil	10/10/2012	04/03/2015	1	0	1	0
USM de Martos	26/10/2012	----	0	0	0	0
Hospital Francesc Borja	19/12/2012	12/05/2015	1	0	1	1
Hospital de Basurto	26/02/2013	----	4	3	1	4
USM de Alcobendas	13/03/2013	16/03/2015	1	0	1	0
Hospital Infanta Sofía	13/03/2013	----	6	2	4	4
CSM Tetuán	18/04/2013	----	0	0	0	0
Hospital R. Lafora	17/04/2013	16/06/2015	1	0	1	1
Fundación Argibide	04/07/2013	----	0	0	0	0

8.2 Desviaciones más relevantes de protocolo

Durante el estudio se han producido las siguientes desviaciones de protocolo:

Paciente	Visita	Descripción	Resolución
02003	V6, V16	Visita realizada fuera del periodo especificado por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
03001	V13, V15	La visita se realizó en una fecha distinta a la que correspondería por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
03001	V16	Se reduce la dosis de mediación antes de la finalización del estudio.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad ya que finaliza estudio.
06001	Selección	No se realizó el test de embarazo, ni numerosos cuestionarios correspondientes a la visita.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad ya que la paciente se retira tras esta visita basal.
11001	V5	Visita no realizada.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad. En el protocolo se contempla la posibilidad de faltar hasta 4 visitas.
11001	V9	La visita se realiza de forma quincenal en vez de mensual.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
11001	V15	La visita se realizó en una fecha más tarde a la que correspondería por protocolo por error en el calendario.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
12001	V8	Visita realizada 1 mes más tarde de lo que correspondería por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.

12001	V13	Visita realizada fuera del periodo especificado por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
12003	Selección	Test de gestación no realizado durante la visita (Criterio de exclusión nº6).	Paciente sigue su participación en el estudio y no se produce ningún embarazo durante el mismo.
12003	V4,V9	Visitas realizadas fuera del periodo especificado por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
12003	V13, V16	Visita realizadas varias semanas más tarde de lo que hubiera correspondido por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
12004	V4	Visitas realizadas fuera del periodo especificado por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
13003	V16	La visita se realizó en una fecha distinta a la que correspondería por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad ya que finaliza el ensayo en esa visita.
13004	Selección	Test de gestación no realizado durante la visita (Criterio de exclusión nº6).	El test de gestación se realiza en fechas posteriores a la selección siendo el resultado negativo.
13005	Selección	Test de gestación no realizado durante la visita (Criterio de exclusión nº6).	En la visita de selección no se verifica si la paciente está embarazada o no. El equipo investigador no realiza test de gestación porque indica que la paciente no mantiene relaciones sexuales.
16001	V9	La visita se realiza de forma quincenal en vez de mensual.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.
16001	V13	La visita se realizó en una fecha distinta a la que correspondería por protocolo.	Paciente sigue su participación en el estudio ya que esta desviación de protocolo no afecta a la seguridad.



9.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

9.1 Conjunto de datos analizados

Dado el número de pacientes reclutados y los pacientes retirados, no ha sido viable la explotación de los datos recogidos **y no se ha realizado, por tanto el análisis especificado en el protocolo.**

9.2 Medidas de cumplimiento terapéutico

Para garantizar la trazabilidad del medicamento dispensado y administrado en el contexto de este ensayo se diseñará y cumplimentará una **hoja de registro del medicamento en estudio por paciente**, en la que se anotarán como mínimo los siguientes datos: fecha de dispensación/prescripción, nombre del principio activo, dosis, marca comercial, número de lote, número de unidades y caducidad.

Esta hoja de información se integrará en el sistema de recogida de datos propio del estudio (CRD papel o electrónico), y será el médico u otro personal del equipo investigador, el responsable de su cumplimentación para cada paciente. Con dicho fin, en cada visita se anotarán los datos de la prescripción realizada, y se le pedirá al paciente que en la siguiente visita programada se traiga las cajas, usadas o no, de medicación prescrita, para anotar los datos correspondientes en la hoja de registro del medicamento.

Contabilidad y cumplimiento

El cumplimiento, los medicamentos y las dosis administradas se vigilarán mediante la entrega y cumplimentación de un diario del paciente en cada una de las visitas.

Además se realizará un seguimiento estrecho del cumplimiento mediante el recuento de la medicación prescrita y no usada, y la cumplimentación del cuestionario de evaluación MARS.

9.3 Resultados de eficacia y tablas de datos de pacientes individuales

No aplicable.

10.- EVALUACIONES DE SEGURIDAD

No se ha notificado ningún acontecimiento adverso grave en ninguno de los centros participantes en el estudio. Únicamente se tiene constancia de que han recaído en su sintomatología 3 de los pacientes incluidos en el mismo.

11.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

- 1) El reclutamiento se inició 21 noviembre de 2012 con la inclusión del primer paciente en la Unidad de Salud Mental de Motril. El periodo de reclutamiento finalizó el 21 de noviembre de 2014.
- 2) El periodo de reclutamiento de 24 meses, finalizó con la inclusión un total de 21 pacientes. De estos 21 pacientes, 7 han sido aleatorizados a una de las 2 ramas de intervención, y los 14 restantes han entrado en la rama de preferencia del paciente.
- 3) El tamaño muestral estimado para este estudio, teniendo en cuenta una tasa de pérdidas del 20%, es de 104 pacientes (N=104). Así pues, se ha reclutado un 21,8% del tamaño muestral calculado en el protocolo.
- 4) Finalizado el seguimiento de los pacientes en seguimiento, se procedió a la comunicación de finalización y cierre de centros entre junio de 2015 y mayo de 2016.
- 5) En relación con la elaboración de base de datos y análisis estadístico, dado el número de pacientes reclutados y los pacientes retirados, se ha considerado que la explotación de los datos recogidos carece de sentido ya que no pueden aportar ningún dato de acuerdo al diseño, la hipótesis y el tamaño necesario para poder obtener conclusiones con significación estadística.