



UNIVERSITAT POLITÈCNICA  
DE CATALUNYA  
BARCELONATECH

# MÓDULO 6: Apartado 3

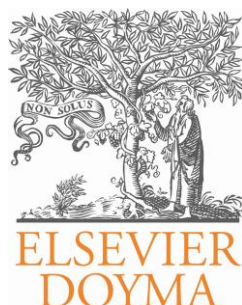
## Resumen de un protocolo con SPIRIT

---

Alexandre González

Departament d'Estadística  
i Investigació Operativa  
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

 equator  
network



MEDICINA  
CLINICA

 TRIALS  
TRIALS

## RESUMEN DEL PROTOCOLO

\*Protocolo de ensayo clínico de paliperidona frente a risperidona inyectable de larga duración en psicosis de nuevo diagnóstico.

\*Sujetos: pacientes con primer episodio psicótico de entre 18 y 35 años que inicien su primer contacto en un Centro de Salud Mental.

\*Método: ensayo clínico aleatorizado enmascarado en pacientes con primer episodio psicótico.

\*La variable resultado sería la puntuación de la escala PANSS a los 3 meses del inicio del tratamiento.

\*Estrategia de análisis:

Se hará todo lo posible por recoger la puntuación de la PANSS. Se asignará valor de forma enmascarada a todos los pacientes cuyo seguimiento se interrumpa según un protocolo específico.

La variable respuesta es la diferencia de la PANSS entre su valor inicial pretratamiento y su valor final.

\*Cálculo del tamaño muestral:

El tamaño muestral necesario para detectar una diferencia de 5 puntos entre la puntuación en la escala PANSS final respecto inicial, sea la correlación  $\rho=0.7$ ,  $\sigma=15.4919$ ,  $\alpha=0.05$  y una potencia del 80%, será de 151 pacientes para cada rama.

El tamaño muestral necesario para detectar una diferencia de 5 puntos entre la puntuación en la escala PANSS final respecto inicial, sea la correlación  $\rho=0.5$ ,  $\sigma=20$ ,  $\alpha=0.05$  y una potencia del 80%, será de 252 pacientes para cada rama.

El tamaño muestral necesario para detectar una diferencia de 5 puntos entre la puntuación en la escala PANSS final respecto inicial, sea la correlación  $\rho=0.3$ ,  $\sigma=23.6643$ ,  $\alpha=0.05$  y una potencia del 80%, será de 352 pacientes para cada rama.

Se realizará análisis del cambio entre la puntuación PANSS final y basal.

## TABLA RESUMEN PROTOCOLO SEGÚN SPIRIT

<b>[1-5] Información administrativa</b>	
<b>1: Título</b>	Protocolo de ensayo clínico de paliperidona frente a risperidona inyectable de larga duración en psicosis de nuevo diagnóstico.
<b>2: Registro del ensayo</b>	
<b>2a: Registro</b>	Se registrará en ClinicalTrials.gov:
<b>2b: Serie de datos</b>	Acorde a tabla 2 SPIRIT (Ver Tabla 2)
<b>3: Versión del protocolo</b>	Fecha: 04-02-2014 No procede Revisión cronológica: 04-02-2014
<b>4: Financiación</b>	Janssen Cilag Pharmaceuticals, Alemania
<b>5: Roles y responsabilidades</b>	
<b>5a: Contribuciones</b>	AGR, OM, RC, RP, y MB iniciaron el diseño del estudio y ES y CR ayudaron a su implementación. JMV, CR recibieron financiación de Janssen Cilag. ES y CR realizaron el diseño estadístico del ensayo y CG realizará el análisis estadístico principal. Todos los autores han contribuido substancialmente en el protocolo del estudio y han aprobado el protocolo final.
<b>5b: Información de contacto sponsor</b>	“Sponsor del Ensayo: Hospital Clínic Barcelona Referencia del Sponsor: RIS 4487 Nombre de contacto: Sr. E.V. Dirección: Villarroel 170, 08036 Barcelona Teléfono: +34 93 227 54 00 Email: <a href="mailto:ALGONZAL@clinic.ub.es">ALGONZAL@clinic.ub.es</a>
<b>5c: Sponsor y financiador</b>	La empresa financiadora no ha realizado el diseño del estudio y no tendrá ningún papel en el análisis, interpretación de los datos, ni decidirá acerca del envío de resultados. Investigador Principal y Médico de Investigación: AGR
<b>5d: Comités</b>	Comité directivo: OM, RC, RP Comité de Gestión de Ensayos (TMC): MB Data Manager: EP. Los investigadores principales: ES, CR
<b>[6-8]: Introducción</b>	
<b>6: Background y bases de</b>	Risperidona inyectable de larga duración ha demostrado su

<b>razonamiento</b>	eficacia en el tratamiento de pacientes con primer episodio psicótico. No existen ensayos clínicos que evalúan la eficacia de palmitato de paliperidona inyectable de larga duración versus risperidona inyectable de larga duración en pacientes con primer episodio psicótico.
<b>7: Objetivos</b>	Estudiar la eficacia de paliperidona inyectable de larga duración versus risperidona inyectable de larga duración en pacientes con primer episodio psicótico.
<b>8: Diseño del ensayo</b>	Ensayo clínico aleatorizado enmascarado con 2 ramas: paliperidona inyectable de larga duración versus risperidona inyectable de larga duración, con seguimiento a 3 meses en pacientes con primer episodio psicótico que no hayan recibido tratamiento antipsicótico previo. Se utilizará la escala PANSS para evaluar síntomas psicóticos a nivel basal y a los 3 meses.
<b>[9-15] Método: participantes, intervenciones, variables resultado</b>	
<b>9: Lugar del estudio</b>	Centros de Salud Mental del Eixample de Barcelona
<b>10: Criterios de elegibilidad</b>	Pacientes entre 18 y 35 años que presenten un primer episodio psicótico con predominio de síntomas positivos frente a negativos (delirios, alucinaciones, conducta desorganizada), que se visiten por primera vez en Centros de Salud Mental del Eixample, que no hayan tomado medicación antipsicótica previamente y sin diagnóstico previo de toxicomanía.
<b>11: Intervenciones</b> <b>11a: Intervenciones</b> <b>11b: Modificaciones</b>	<p>Los pacientes recibirán una dosis inicial de 150 mg de paliperidona inyectable de larga duración, una dosis de 100 mg a los 8 días, y tres inyecciones posteriores cada 28 días.</p> <p>Las dosis de risperidona inyectable de larga duración serán dosis equivalentes a paliperidona inyectable de larga duración: 50 mg /14 días desde el inicio, durante el periodo del estudio. Todos los pacientes recibirán un inyectable cada 14 días, ya sea del fármaco activo, como de suero fisiológico en aquellos que reciban paliperidona inyectable de larga duración, fármaco que se administra cada 28 días.</p> <p>Se discontinuará el tratamiento en aquellos pacientes que presenten eventos adversos.</p> <p>Todos los eventos serán clasificados en esperados o</p>

<p><b>11c:Adherencia</b></p> <p><b>11d:Cuidado concomitante</b></p>	<p>inesperados y en leves, moderados o graves según la tabla X (no es necesario añadirla, pero puede hacerse). Todos los eventos potencialmente clasificados como inesperados o como moderados o graves serán revisados por un comité de eventos adversos enmascarado al tratamiento que realizará la clasificación final y las recomendaciones pertinentes."</p> <p>Todo paciente que abandone la intervención en estudio será invitado a seguir siendo observado hasta el final del estudio -- para su protección y para completar su información. Todos los incentivos permitidos por el comité de éticas serán utilizados para retenerlo en el estudio."</p> <p>Para mejorar la adherencia, los pacientes recibirán el tratamiento inyectable administrado por una enfermera y se realizarán analíticas seriadas cada 14 días.</p> <p>Se monitorizarán eventos adversos cada 14 días por un médico especialista.</p>
<p><b>12: Resultados</b></p>	<p>La variable principal de evolución será las puntuaciones en la escala PANSS de síntomas psicóticos.</p>
<p><b>13: Cronograma de los participantes</b></p>	<p>Se realizará una evaluación clínica de los pacientes cada 14 días coincidiendo con las administraciones de los inyectables. Se contactará telefónicamente con los pacientes, y en caso de que no acudan a la evaluación, se administrará la versión telefónica de la escala.</p>
<p><b>14: Tamaño muestral</b></p>	<p>El tamaño muestral necesario para detectar una diferencia de 5 puntos entre la puntuación en la escala PANSS final respecto inicial, sea <math>\sigma=20</math>, <math>\alpha=0.05</math> y una potencia del 80%, será de 252 pacientes para cada rama.</p>
<p><b>15: Reclutamiento</b></p>	<p>En los 2 Centros de Salud Mental del Eixample de Barcelona se atiende entre 80-100 pacientes con primer episodio psicótico/año. Por ello, y dado el tamaño muestral, el período de reclutamiento durará 24 meses con un seguimiento de 3 meses.</p>
<p><b>[16-17]: Métodos: asignación de las intervenciones (para ensayos controlados)</b></p>	
<p><b>16: Asignación</b></p>	<p>Una vez obtenido y registrado el consentimiento informado (del paciente o de su representante), se solicitará al departamento de farmacia el lote de medicación</p>

	<p>correspondiente, aportando el número de registro del paciente.</p> <p>Los pacientes de los 2 Centros de Salud Mental del Eixample de Barcelona serán asignados de forma aleatorizada a los 2 grupos de tratamiento: paliperidona inyectable de larga duración o risperidona inyectable de larga duración.</p> <p>El investigador no conocerá la asignación, así como tampoco la enfermera encargada de administrar el tratamiento inyectable que recibirá la medicación codificada con un número de registro.</p>
<b>17: Enmascaramiento</b>	<p>El investigador principal y médico de investigación AGR, los 2 psiquiatras evaluadores, ES y CR no conocerán la asignación inicial del tratamiento, en ningún momento del estudio. Los 2 fármacos inyectables serán indistinguibles, del mismo color (oscuro), de manera que no podrán ser reconocidos, y serán administrados por una enfermera especializada que tampoco conocerá la asignación.</p>
<b>[18-20] Métodos: recogida de datos, administración de datos, análisis.</b>	
<b>18: Recogida de datos</b>	<p>Se recogerán datos sociodemográficos y clínicos, tales como: edad, situación laboral, estado civil, nivel de estudios, número de hijos y de convivientes, edad de inicio del trastorno, presencia/ausencia de alucinaciones, predominio de delirios frente a alucinaciones, presencia/ausencia de clínica depresiva comórbida (según criterios DSM-V).</p> <p>Además se recogerá las puntuaciones en la escala PANSS y análisis de laboratorio al inicio del estudio y en cada evaluación cada 14 días, hasta los 3 meses.</p>
<b>19: Administración de datos</b>	<p>Los datos clínicos, sociodemográficos, las puntuaciones en la escala PANSS y los resultados de laboratorio serán digitalizados en una base de datos tipo Access, previamente diseñada.</p> <p>Los formularios originales del estudio serán guardados en un fichero seguro y accesible, y ordenados numéricamente. Los ficheros serán guardados por un período de al menos 3 años posterior a la finalización del estudio.</p> <p>Un subconjunto de datos será requerido posteriormente para control de la calidad. Cuando un formulario sea seleccionado</p>

	para control, será copiado y enviado al Centro Coordinador de Datos.
<b>20: Método estadístico</b>	
<b>[21-23] Métodos: Monitorización</b>	
<b>21: Monitorización de datos</b>	<p>Los clínicos evaluadores introducirán los datos directamente en la base de datos.</p> <p>La inspección periódica de los datos será llevada a cabo por el Comité de Monitorización de Datos, que es independiente de los organizadores del estudio. Los objetivos principales del Centro de Monitorización de Datos serán: identificar, dar soporte y resolver problemas. Comprobará en submuestras que los fármacos de los lotes se corresponden con los teóricos. Realizará por lo menos una visita de garantía de calidad por año y centro en el transcurso del estudio. No se realizarán análisis intermedios.</p>
<b>22: Perjuicios</b>	Los eventos adversos y perjuicios serán evaluados mediante la escala UKU de eventos adversos, que se administrará en visitas periódicas cada 14 días.
<b>23: Auditoría</b>	<p>Los datos del estudio podrán ser revisados y confirmados adecuadamente en las auditorías correspondientes.</p> <p>El encargado de la monitorización de los documentos será el Centro de Monitorización de Datos que auditará la calidad y el grado de cumplimentación de los datos, así como examinarán los documentos y se entrevistarán con investigadores y coordinadores.</p> <p>En caso de que se identifiquen problemas tales como una escasa comunicación con el Comité, un reclutamiento insuficiente, un número inadecuado o insuficiente de colaboradores en el estudio o pérdida de documentos del estudio, el monitor asistirá estos asuntos y planteará soluciones a estas cuestiones.</p>
<b>[24-31]: Ética y divulgación</b>	
<b>24: Aprobación de ética en la investigación</b>	El Comité Ético del Hospital Clínic deberá aprobar la realización del ensayo clínico.
<b>25: Modificaciones del protocolo</b>	No se realizarán modificaciones del protocolo.

<p><b>26: Consentimiento o asentimiento</b></p> <p><b>26a: Consentimiento o asentimiento</b></p> <p><b>26b: Estudios auxiliares</b></p>	<p>Los pacientes o sus representantes legales serán informados de los beneficios, riesgos y objetivos del estudio y deberán firmar el consentimiento informado.</p> <p>Con los datos obtenidos en el presente ensayo clínico se realizarán otros estudios posteriores. Se informará y facilitará el consentimiento informado correspondiente a los participantes del estudio.</p>
<p><b>27: Confidencialidad</b></p>	<p>Se mantendrá la confidencialidad de los datos, etiquetando y anonimizando la base de datos.</p>
<p><b>28: Declaración de intereses</b></p>	<p>Janssen Cilag financiará el estudio.</p>
<p><b>29: Acceso a los datos</b></p>	<p>Los datos serán accesibles a toda la comunidad científica. La base de datos tendrá máxima disponibilidad.</p>
<p><b>30: Cuidado post-ensayo y auxiliares</b></p>	<p>En caso de presentar algún evento adverso derivado del ensayo clínico, los pacientes recibirán atención médica y seguimiento en nuestro centro.</p>
<p><b>31: Política de difusión</b></p> <p><b>31a: Resultados del ensayo</b></p> <p><b>31b: Autoría</b></p> <p><b>31c: Investigación reproducible</b></p>	<p>El subcomité de publicaciones revisará los resultados y los manuscritos derivados del ensayo clínico, realizando recomendaciones al Comité Directivo del ensayo. Los datos, independientemente de sus resultados serán publicados y accesibles a toda la comunidad científica.</p> <p>El investigador principal y los otros investigadores podrán realizar comunicaciones de los resultados en congresos nacionales e internacionales.</p> <p>Los datos obtenidos del ensayo clínico serán públicos desde su inicio y adecuadamente anonimizados.</p> <p>El financiador del estudio no tomará parte en la decisión de publicación de los datos del estudio.</p>
<p><b>[32-33] Apéndices</b></p>	
<p><b>32: Material de consentimiento informado</b></p>	<p>La recogida de muestras de suero irá acompañada de un consentimiento informado específico.</p>
<p><b>33: Muestras biológicas</b></p>	<p>Se conservarán las muestras de suero.</p>



**Tabla X de eventos adversos.**

<b>Eventos adversos</b>	
<b>Leves</b>	Cansancio
	Déficit de concentración
	Sedación
	Inquietud
	Embotamiento
	Náuseas
<b>Moderados</b>	Vómitos
	Parestesias
	Rigidez
	Temblor
	Insomnio
	Hipersomnia
	Alteraciones amnésicas
<b>Graves</b>	Distonía
	Rigidez grave
	Otros efectos autonómicos
	Rash cutáneo
	Anafilaxis

**Script R para el cálculo del tamaño muestral**

```
#Tamaño muestral
```

```
n1<-TwoSampleMean.Equality(alpha=0.05,beta=0.20,sigma=15.49193338,margin=5,k=1)
```

```
n2<-TwoSampleMean.Equality(alpha=0.05,beta=0.20,sigma=20,margin=5,k=1)
```

```
n3<-TwoSampleMean.Equality(alpha=0.05,beta=0.20,sigma=23.664319132,margin=5,k=1)
```