



Ensayo clínico, pragmático, abierto con evaluador cegado, aleatorizado para evaluar la eficacia de mantener el tratamiento farmacológico en pacientes con demencia avanzada.

IP: AINA SOLER MIERAS

COD: PI16/00720

EudraCT number: 2017-000042-22

VERSION: V3 (02-05-2017)

PROMOTOR: Gerencia de Atención Primaria de MALLORCA

Identificador del promotor

Gerencia de Atención Primaria
C/ Reina Esclaramunda
07002 Palma de Mallorca
Teléfono 971 17 58 92.

TÍTULO:

Ensayo clínico, pragmático, abierto con evaluador cegado, aleatorizado para evaluar la eficacia de mantener el tratamiento farmacológico en pacientes con demencia avanzada.

CODIGO DEL PROYECTO	PI 16/00720
Versión del PIC:	V3 - 02/05/2017
Versión de HIP-CI	V1 - 02/11/2016
Promotor de la investigación clínica:	GAP Mallorca
Investigador principal	Aina Soler Mieras
Centro(s) de investigación	Gerencia Atención primaria de Mallorca
	Hospital Universitari de Son Espases

Firmas de aprobación

Este protocolo consta de 31 páginas y ha sido aprobado por:

GAP Mallorca (Promotor)

Fecha: 02/05/2017

Yo, el firmante, he leído y entendido el protocolo especificado más arriba, y estoy de acuerdo con su contenido.



Nombre del investigador: Aina Soler Mieras

Dirección del investigador: C/Reina Esclaramunda nº9, 07003. Palma

Fax del investigador: +34 971 175888

Número de teléfono del investigador: +34 971 17 58 97

Correo electrónico del investigador: ainasoler@ibsalut.caib.es

1. RESUMEN

TITULO: Ensayo clínico, pragmático, abierto con evaluador cegado, aleatorizado para evaluar la eficacia de mantener el tratamiento farmacológico en pacientes con demencia avanzada.

ANTECEDENTES: Los resultados de estudios observacionales y ensayos clínicos muestran los beneficios de los inhibidores de colinesterasa (IACH) y/o memantina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada, pero los datos sobre los beneficios de continuarlo tras la progresión severa del trastorno son poco concluyentes.

OBJETIVO: evaluar el efecto y la seguridad de mantener el tratamiento farmacológico para la demencia (IACH y/o memantina) en pacientes con demencia severa.

MÉTODOS: Ensayo clínico, pragmático, abierto con evaluador cegado y aleatorizado para evaluar la eficacia de mantener el tratamiento farmacológico frente a su retirada en pacientes con demencia avanzada. 302 pacientes ambulatorios en tratamiento farmacológico para la demencia (IACH y/o memantina) durante al menos los 3 meses, con diagnóstico de EA grave (con un test minimalista estandarizado ≤ 10) con o sin diagnóstico coexistente de demencia vascular, se aleatorizarán a continuar o suspender el tratamiento durante 12 meses. La variable principal del estudio será el tiempo hasta institucionalización y/o progresión de la incapacidad, definidos como pérdida de 2 de 4 funciones básicas, o de 6 de 11 funciones instrumentales, según la *Bristol Activities of Daily Living Scale* (BADLS) a los 12 meses. Se valorarán como variables secundarias cambios funcionales, cognitivos y calidad de vida de paciente y sobrecarga del cuidador

2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

La demencia es un trastorno caracterizado por la disminución adquirida, gradual y progresiva de las capacidades cognitivas, con disfunción de otras funciones intelectuales que lleva a una disminución de la autonomía y frecuentemente se acompaña de alteraciones conductuales. La edad es el principal factor de riesgo para su desarrollo y en nuestro entorno, tiene una prevalencia de entre el 5-14,9% en mayores de 65 años y del 9-17,2% en mayores de 70 años (1). Asumiendo una prevalencia del 7%, concluimos que en España hay entre 500.000 y 750.000 personas con demencia (2). Además en nuestro país, hasta un 11% de todas las muertes están relacionadas con las demencias y el porcentaje asciende a un tercio en personas >85 años (3).

La atención a las personas con demencia y a sus familiares exige un abordaje multidisciplinar, con participación activa de todos los profesionales implicados; debe ser integrada y debe garantizar el continuum asistencial de manera que la participación de cada profesional y recursos se adapte a las necesidades cambiantes del paciente y los cuidadores en cada fase evolutiva del trastorno. La mejora progresiva de la esperanza de vida está contribuyendo a un aumento significativo en su incidencia y prevalencia que hace inviable su abordaje sin una mayor implicación de los profesionales de Atención Primaria en aspectos de diagnóstico, tratamiento o adecuación de los recursos.

El envejecimiento progresivo de la población, la ausencia de tratamientos efectivos y el alto grado de dependencia que sufren los pacientes, hacen que sus repercusiones médicas, personales, familiares, sociales y económicas sean de gran impacto. Una reciente revisión concluye que el coste económico de la atención a la demencia es elevado, con una media estimada de 28.000€ anuales por paciente en Europa, aunque con grandes diferencias entre países. En España se estiman cifras entre 27.000€ y 37.000 € anuales, con un mayor gasto por cuidado informal del paciente (77-81%), un 10-13% al gasto sanitario y el 6-12% al cuidado formal o profesional, no sanitario (4,5).

Estos datos reflejan como la atención a las personas con demencia en nuestro entorno, está en manos de sus familias, en sus propios domicilios y que en muchos casos acaba habiendo una claudicación familiar que conlleva la institucionalización. El ingreso en centro socio-sanitario se ve afectado por circunstancias sociales y vitales, las preferencias y valores de pacientes y cuidadores, pero son muchos los estudios que demuestran que el deterioro funcional y los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SPSD) son los que mayor sobrecarga provocan al cuidador y se correlacionan directamente con la institucionalización (6). En algunos estudios, el deterioro en las actividades de la vida diaria (AVD) ha sido el principal factor asociado a la institucionalización por delante del deterioro cognitivo. Así en el estudio de Yaffe et al. la proporción de pacientes ingresados al año fue de 24% en aquellos con un test minimalista estandarizado (MMSE) entre 15-20 frente a un 26% en los que puntuaban menos de 15, pero tan sólo fue de un 15% en los independientes para las AVD frente a un porcentaje del 25% en los que eran dependientes para al menos una actividad (7).

La valoración funcional, además de ser necesaria para el diagnóstico sindrómico, es clave para establecer correctamente un pronóstico, un plan de cuidados y evaluar la eficacia de la intervención. Además, el grado de deterioro funcional predice la mortalidad y el riesgo de institucionalización, con independencia de los diagnósticos clínicos del paciente (8). En general, existe una necesidad de mejorar la evaluación de pacientes con demencia avanzada y son pocas las herramientas validadas al castellano para realizar una valoración precisa de su estado funcional y la calidad de vida (9,10).

Las demencias tienen múltiples etiologías y se pueden clasificar principalmente en función de sus mecanismos causales o de la localización anatómica del mayor compromiso neurológico. Desde el punto de vista etiopatogénico, destacan las demencias de causa primaria o neurodegenerativa, definidas como aquellas con pérdida de estructura o función neuronal, de causa desconocida y progreso lento, entre las cuales la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más frecuente (70%) seguida de la demencia vascular (DV) (15%) (1,11). Además, en muchos pacientes con EA, la patología cerebrovascular contribuye al desarrollo o la expresión de la demencia, presentando lo que se denomina demencia mixta.

En los últimos años, se ha producido un cambio radical en la aproximación terapéutica de la EA, debido al desarrollo de nuevas moléculas, pero a pesar de los continuos avances en el conocimiento de esta enfermedad y de su tratamiento, los fármacos existentes han demostrado hasta el momento que pueden limitar el avance de la enfermedad y retrasar su progresión, pero no pueden evitarla ni curarla. En la actualidad se dispone de diferentes fármacos autorizados para el tratamiento de EA: donepezilo, galantamina y rivastigmina (inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, IACH) y memantina (antagonista de los receptores NMDA). Los primeros aprobados para el tratamiento de la EA leve-moderadamente grave y memantina para la moderada-grave. Estos tratamientos tienen un efecto diferente, según la etapa de la enfermedad (leve, moderada o grave) y según las manifestaciones de la EA (cognitivas, conductuales, funcionales y/o calidad de vida) (12-14).

Los tratamientos actuales para la EA han demostrado una eficacia estadísticamente significativa para mejorar la función cognitiva y la práctica totalidad de las manifestaciones clínicas de dicha condición, de modo coste-efectivo (12,15). Además, algunos SPSP se han asociado con disfunción colinérgica, y también se recomienda su uso por su efecto sobre ellos a pesar de que el beneficio es modesto (16). En el caso de la DV leve a moderada, se ha observado que los IACH pueden mejorar los síntomas cognitivos, y forman parte de la práctica habitual a pesar de que no están autorizados en Europa para esta indicación (1,12,17).

Entre las limitaciones de los estudios disponibles están: la inclusión mayoritaria de pacientes con EA (inicialmente los EC no incluyeron pacientes con otro tipo de demencia o no se estableció un análisis de subgrupos para la correcta valoración de su efecto en estos pacientes), la exclusión de demencia grave, la valoración de la eficacia centrada en la valoración cognitiva, falta de definiciones claras para la significación clínica y la limitada evaluación de la calidad de vida (18).

En cuanto a su seguridad, los IACH y la memantina son en general fármacos bien tolerados y sus efectos adversos son dosis-dependientes. En la mayoría de los EC las dosis más altas y las escaladas de dosis rápidas se asociaron a una mayor incidencia de efectos adversos (19). Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) y con

menor frecuencia pueden aparecer dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso, trastornos del sueño, incontinencia urinaria, calambres musculares, bradicardia y síncope, estos últimos de especial interés en pacientes ancianos por su posible relación con el riesgo de caídas. A pesar de que dicha relación no ha sido establecida, debido a la heterogeneidad de los estudios publicados y la infranotificación de acontecimientos adversos (AA), un metaanálisis evidenció un aumento del riesgo de síncope asociado a su uso (del 50% comparado con placebo), aunque sin efecto significativo sobre caídas, fracturas o lesiones accidentales (20).

Actualmente las guías recomiendan el inicio del tratamiento farmacológico tan pronto se diagnostique la EA pero la pregunta de cuándo debe finalizar el tratamiento farmacológico sigue aún sin evidencia clara cómo para dar respuesta a la práctica clínica (1,12,13,17).

En los últimos años se han publicado diferentes ensayos clínicos (EC) evaluando la eficacia y seguridad del tratamiento con fármacos para la demencia en estadios avanzados.

El primero de ellos fue el estudio AD2000 (21). Su objetivo fue determinar si iniciar tratamiento con donepezilo producía mejoras relevantes en la incapacidad, la dependencia, los SPSD, bienestar del cuidador o el retraso en el ingreso en residencias asistidas y, en caso de ser beneficiosos, identificar en qué pacientes, con qué dosis y durante cuánto tiempo. Un total de 565 pacientes con EA leve o moderada fueron reclutados en la fase inicial y fueron aleatorizados a recibir donepezilo o placebo durante 12 semanas. Los 486 pacientes que completaron esta fase fueron aleatorizados de nuevo, a donepezilo (5 o 10 mg al día) o placebo, y recibieron tratamiento doble ciego. La variable principal del estudio fue institucionalización y/o progresión de la incapacidad, evaluado en la escala Bristol de AVD (BADLS). El estudio no demostró un efecto favorable del tratamiento sobre la tasa de institucionalización (el 42 frente al 44% con placebo a los 3 años) ni en la progresión de la incapacidad (el 58 frente al 59% a los 3 años). El riesgo relativo (RR) de institucionalización en el grupo de tratamiento comparado con placebo fue de 0,97 (intervalo de confianza, (IC) del 95%, 0,72-1,30; $p=0,8$); la progresión de la incapacidad o institucionalización tuvo un $RR=0,96$ (IC del 95%, 0,74-1,24; $p=0,7$). Análogamente, no se observaron diferencias significativas entre donepezilo y placebo en los SPSD, en los costes de cuidados formales, en los AA ni la

mortalidad. Es importante destacar que, a diferencia de los EC promovidos por la industria, los participantes fueron pacientes en condiciones de práctica habitual e incluyeron pacientes con DV y/o mixta.

Este EC no cierra la polémica sobre la efectividad del tratamiento farmacológico en demencia avanzada ya que posteriormente se publicaron los resultados del EC DOMINO-AD (22). Su objetivo era evaluar la eficacia de los ICh (con/sin memantina) en pacientes con EA moderada a grave. En este EC, 295 pacientes con EA moderada o grave que habían recibido tratamiento previo con donepezilo (mínimo 3 meses) fueron asignados a continuar o discontinuarlo, con o sin tratamiento con memantina, durante un año. Los pacientes que continuaron tomando donepezilo mostraron menor deterioro mental en MMSE ($p < 0,001$) y en la escala BADLS ($p < 0,001$) que aquellos que lo suspendieron. Los pacientes que tomaron memantina también puntuaron mejor en ambos test en relación con aquellos que no la tomaron ($p < 0,001$ para MMSE; $p = 0,02$ para BADLS). Sin embargo, la combinación de ambos fármacos no produjo un mayor beneficio que el tratamiento sólo con donepezilo. Estos resultados apoyarían el uso continuado de donepezilo en pacientes con EA moderada a grave por sus beneficios funcionales a los 12 meses.

Si bien los resultados podrían deberse a un posible "sesgo de supervivencia" a favor de donepezilo, ya que todos los pacientes seleccionados habían recibido tratamiento previo con este fármaco y si no hubiesen presentado un perfil de efectos favorables, seguramente no hubiesen continuado el tratamiento, la realidad asistencial es que la mayoría de pacientes que progresan a EA grave ya están siendo tratados con algún fármaco. Por otro lado, sí es importante destacar la falta de una "mínima diferencia considerada clínicamente importante", dado que los datos no demuestran *per sé* cambios en la vida de los pacientes o sus cuidadores. Parece lógico pensar que en la EA avanzada no sólo hay que fijarse en el estado cognitivo, sino que hay que dar especial importancia a la necesidad de institucionalizar al paciente, el deterioro funcional, la sobrecarga del cuidador y la calidad de vida del paciente.

En esta línea, recientemente se han publicado los resultados del análisis *post-hoc* de este EC en el que se valoraba el impacto del tratamiento en términos de tiempo hasta

institucionalización (23). El estudio demostró que la retirada de donepezilo en pacientes con EA de moderada a severa podría duplicar el riesgo de institucionalización a los 12 meses (HR 2,09 IC 95% 1,29-3,39), sin que estas diferencias se mantuvieran a los 3 años. Los autores concluían que los potenciales riesgos de la retirada deberían tenerse en cuenta, aunque actualmente los beneficios de continuarlo no estén claros. El tiempo hasta institucionalización era un objetivo secundario y, tal y como comentan los autores, el EC no fue diseñado para tener suficiente poder estadístico para dar respuesta a la comparación entre grupos. Además, el plan de análisis no prespecificaba la evaluación a los 12 meses, hechos que limitan la interpretación de resultados.

Si bien los ICh son fármacos relativamente seguros, en estos pacientes en los que el beneficio del tratamiento no está claro, la prevención cuaternaria se hace una actividad necesaria para intentar evitar, reducir y paliar el perjuicio provocado por la intervención médica. En esta línea son varios los grupos de trabajo que están promoviendo la deprescripción de fármacos (<http://deprescribing.org/>), especialmente en población envejecida y la investigación en este ámbito para facilitar guías e instrumentos a los profesionales sanitarios. Actualmente en los registros internacionales de ensayos revisados no se ha identificado ninguno que aborde la retirada de los fármacos para la demencia avanzada.

JUSTIFICACIÓN:

Los EC realizados, han incluido principalmente pacientes con EA y el volumen de EC evaluando la eficacia de estos fármacos en pacientes con otro tipo de demencia o demencia avanzada son escasos. Además, a pesar de la alta prevalencia de la demencia, el número de pacientes con demencia grave incluidos en los EC es reducido (en el DOMINO-AD fueron sólo 154). La valoración de la eficacia en la mayoría de EC, se ha centrado en la valoración cognitiva, que en pacientes con demencia avanzada no refleja, a nuestro entender, las necesidades de pacientes ni familias. Finalmente los resultados obtenidos en los EC evaluando el efecto de tratar a pacientes con demencia avanzada han sido heterogéneos, sin que tengamos a día de hoy una recomendación clara sobre cómo debería ser su abordaje terapéutico. Este estudio pretende evaluar de forma pragmática únicamente en pacientes con

demencia severa, y sin limitar la evaluación en pacientes con EA, la eficacia de mantener el tratamiento farmacológico frente a su retirada evaluada en términos de tiempo hasta institucionalización y/o incapacidad funcional. La valoración de la institucionalización tiene dos funciones en el análisis de la atención a las personas con demencia. Primero, es una parte importante de los costes sociales y en segundo, puede considerarse en sí misma una variable de eficacia. Implícitamente, la institucionalización, supone un evento que debe ser evitado durante el mayor tiempo posible, tanto desde la perspectiva de coste como desde el punto de vista de pacientes y familias (5,24). Creemos que el presente ensayo valorará el efecto del tratamiento en términos que reflejan, el impacto real que la demencia produce directamente sobre el paciente y la repercusión sobre su entorno social.

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPOTESIS

Hipótesis conceptual:

Los tratamientos actuales para la demencia han demostrado una eficacia estadísticamente significativa para mejorar la función cognitiva y la práctica totalidad de las manifestaciones clínicas, pero no hay evidencia sobre los beneficios de extenderlo a pacientes con demencia avanzada. A pesar de los resultados de EC recientemente publicados apuntan a que su efecto podría ser beneficioso, no se ha identificado ningún ensayo que evalúe este efecto en pacientes únicamente con demencia avanzada. Nuestro EC plantea si, en estos pacientes que están recibiendo tratamiento con fármacos para la demencia (inhibidores de la colinesterasa y/o memantina) mantener el tratamiento es eficaz en términos de tiempo hasta institucionalización y/o incapacidad funcional.

Hipótesis operativa:

En pacientes con demencia avanzada, mantener el tratamiento con fármacos para la demencia (inhibidores de la colinesterasa y/o memantina) es superior a su retirada valorado en los siguientes términos de eficacia y seguridad:

- Tiempo hasta institucionalización y/o progresión de la incapacidad, definidos como pérdida de 2 de 4 funciones básicas, o de 6 de 11 funciones instrumentales, según la *Bristol Activities of Daily Living Scale* (BADLS) a los 12 meses.
- Valoración funcional con las escalas *Functional Assessment Staging Tool* (FAST) y BADLS.
- Valoración del estado cognitivo: *Severe Impairment Battery versión abreviada* (SIB-s) y *Severe Mini Mental State Examination* (SMMSE)
- Calidad de vida: *Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale* (QUALID) y *European Quality of Life scale* (EQ-5D)
- Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD): valorado con *Neuropsychiatric Inventory* abreviada (NPI-Q)
- Impresión de mejora: valorada por la *Clinical Global Impression of Change* (CGIC)
- Sobrecarga del cuidador valorada *Zarit Burden Inventory* o Escala de Zarit,
- Utilización de recursos sanitarios valorado en la escala *Resource Utilization in Dementia* (RUD Lite) y coste-efectividad valorado en coste por paciente tratado y años de vida ajustados por calidad (AVAC).
- Seguridad en términos de mortalidad y perfil de acontecimientos adversos (AA).

3.2. OBJETIVOS

Objetivo principal.

Evaluar el efecto de mantener el tratamiento con fármacos para la demencia (IACH y/o memantina) frente a su retirada en pacientes con demencia avanzada en términos de tiempo hasta institucionalización y/o progresión de la incapacidad, definidos como pérdida de 2 de 4

funciones básicas, o de 6 de 11 funciones instrumentales, según las actividades de la escala BADLS a los 12 meses.

Objetivo secundarios.

Evaluar el efecto de mantener el tratamiento con fármacos para la demencia (IACH y/o memantina) frente a su retirada en pacientes con demencia avanzada valorado en los siguientes términos de eficacia y seguridad:

- Tiempo hasta institucionalización y/o progresión de la incapacidad, definidos como pérdida de 2 de 4 funciones básicas, o de 6 de 11 funciones instrumentales, en la escala BADLS a 1,3,6 y 12 meses.
- Estado funcional valorada con la escala BADLS y FAST basal a 1,3,6 y 12 meses.
- Estado cognitivo del paciente valorado en la escala SIB-abreviada y SMMSE basal a 1,3,6 y 12 meses.
- Calidad de vida de valorada en la escala QUALID 1,3,6 y 12 meses y EuroQol basal y 12 meses.
- SCPD valorada en la escala NPI-Q basal a 1,3,6 y 12 meses.
- Impresión Clínica Global de cambio valorada con la escala CGIC a fin de estudio.
- Sobrecarga del cuidador de la escala Zarit basal a fin de estudio.
- Utilización de recursos sanitarios (RUD Lite) y coste-efectividad en términos de costes por AVAC a fin de estudio.
- Seguridad en términos de mortalidad y perfil de AA a fin de estudio.
- Validar la escala BADLS en castellano para estos pacientes y la escala QUALID en pacientes con demencia avanzada en el ámbito comunitario.

4. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

4.1. Diseño:

Ensayo clínico, pragmático, multicéntrico, abierto con evaluador cegado, aleatorizado paralelo para evaluar la eficacia de mantener el tratamiento farmacológico para la demencia

frente a su retirada en pacientes con demencia avanzada en términos de institucionalización y/o incapacidad funcional.

4.2. Aleatorización

Se generará una secuencia de números aleatorios mediante el programa Epidat 3.1 a cada uno de los dos brazos del ensayo. Los investigadores reclutadores que hayan decidido participar en el estudio, una vez comprobado que los pacientes cumplen los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y tras la firma del consentimiento informado, realizarán una llamada telefónica a la unidad de investigación de la Gerencia de Atención Primaria para conocer el grupo de asignación. La asignación se realizará previa identificación del paciente mediante un algoritmo identificativo se asignará a grupo control o intervención mediante una aleatorización por bloques estratificada en base a: duración del tratamiento con fármacos para la demencia previo a la inclusión en el estudio (3-6 meses frente a >6 meses) y edad (< de 74 años frente a \geq 75 años). Se registrará el proceso de aleatorización recogiendo datos de fecha de solicitud de código, código de identificación del paciente, y brazo de tratamiento asignado. El investigador que realice la inclusión y solicita la aleatorización será diferente al que realiza la evaluación de la visita fin de estudio. Tanto el objetivo principal como secundarios del estudio serán evaluados por personal sanitario, ajeno al equipo investigador y que permanecerán ciegos al tratamiento recibido por el paciente, así como también la persona que realizará el análisis estadístico.

5. POBLACIÓN DE ESTUDIO. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

5.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

El EC incluirá pacientes atendidos a nivel de Atención Primaria o el hospital con demencia avanzada que viven en la comunidad.

Criterios de inclusión:

- a) Paciente con EA, DV (subcortical de pequeño vaso) o mixta, confirmado por su neurólogo o médico de familia;
- b) Demencia avanzada (MMSE \leq 10);
- c) Tratamiento con fármacos para la demencia (IACH y/o memantina) al menos los 3 meses previos;
- d) Cumplimentación del consentimiento informado por parte del cuidador (y del paciente cuando proceda).
- e) Neurológicamente estables en el último mes.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con demencia avanzada tipo Parkinson, cuerpos de Lewy o multiinfarto;
- b) Pacientes con una esperanza de vida inferior al seguimiento del estudio;
- c) Estar en lista de espera de intervenciones o tratamientos que requieran estancia hospitalaria;
- d) Pacientes que estén participando en algún ensayo clínico.

5.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El tamaño muestral calculado para la demostración del objetivo primario con una potencia estadística del 80% y asumiendo un error alfa del 5% y una relación del nº de sujetos 1:1 entre el grupo de continuación con el tratamiento activo y el grupo de retirada de la medicación, es de 251 sujetos entre los dos grupos. Las asunciones para el cálculo basadas en la literatura disponible son: 1) incidencia del evento principal (tiempo hasta institucionalización y/o progresión de la incapacidad, definidos como pérdida de 2 de 4 funciones básicas, o de 6 de 11 funciones instrumentales, en la escala BADLS) 25% de los pacientes a los 12 meses; 2) Diferencia mínima a detectar (HR=2,09) (23); 3) Correlación entre las variables estudiadas, asumiendo un correlación de 0,002. Se estima una tasa de pérdidas del 20% al año, resultando en 302 pacientes.

5.3. RECLUTAMIENTO

Se identificarán los candidatos pacientes en tratamiento con ICh y/o memantina a partir de los datos de facturación de Farmacia del Servei de Salut de les Illes Balears del año previo del Servicio de neurología del Hospital de Son Espases participante en el EC. Se trata de fármacos de prescripción hospitalaria y que requieren de visado de inspección para su dispensación en oficina de Farmacia. Tras el inicio del estudio se actualizará el listado cada 3 meses para identificar nuevos candidatos. A los centros de salud de Atención Primaria participantes se les facilitará un listado con identificación de pacientes del cupo en tratamiento con fármacos para la demencia y el reclutamiento se realizará partiendo de la revisión de historia clínica

A pesar de la dificultad para el reclutamiento de pacientes para este tipo de ensayos, en base a los datos de facturación de Farmacia del año 2015, en Baleares hay 4169 mayores de 75 pacientes en tratamiento >3 meses con algún fármaco para la demencia. A pesar de no disponer de datos diagnósticos, inicialmente parece viable alcanzar el tamaño de la muestra especificado.

6. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN:

La intervención será la suspensión del tratamiento farmacológico frente a continuarlo. Se trata de un proceso que no requiere retirada escalonada ni ningún seguimiento adicional del paciente por aspectos de seguridad.

7. VARIABLES DE ESTUDIO E INSTRUMENTOS DE MEDIDA:

7.1. VARIABLE PRINCIPAL:

Tiempo hasta institucionalización y/o progresión de la incapacidad, definidos como pérdida de 2 de 4 funciones básicas, o de 6 de 11 funciones instrumentales, según la escala BADLS. Esta escala se construyó con el fin de valorar funcionalmente a los pacientes con demencia en la comunidad. Es una escala sencilla que consta de 20 actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Cada ítem tiene 5 respuestas en función del nivel de capacidad. La puntuación

total varía de 0 (independiente) a 60 (dependiente). Es administrada por personal sanitario, tiene buena reproducibilidad inter e intraobservador y muestra buena correlación con el MMSE (25) El tiempo hasta institucionalización se recogerá por entrevista con el cuidador y/o revisión de la historia clínica (HC)

7.2. VARIABLES SECUNDARIAS:

7.2.1. Valoración Funcional:

- Escala BADLS (*véase descripción de la variable principal*) y FAST: valora las AVD examinando la pérdida funcional a través de 16 ítems, que evalúan aspectos funcionales y de autocuidado en pacientes con EA. Es ampliamente utilizada en la práctica clínica como herramienta que permite una gradación de las dificultades y monitorizar la evolución de los enfermos (26)

7.2.2. Valoración cognitiva:

- SIB-s: es un instrumento diseñado para la valoración de pacientes con demencia grave que tiene en cuenta el comportamiento y los déficits cognitivos específicos que se les asocian. Consiste en 26 preguntas que cubren 9 áreas de cognición (interacción social, memoria, orientación, lenguaje, atención, praxias, habilidades visuoespaciales, construcción, y orientación al nombre (27)

- SMMSE: es un instrumento breve para la valoración rápida y que no requiere material específico para su administración, por lo que puede ser utilizado por diferentes profesionales para evaluar el estado cognitivo del paciente. Surge ante la evidencia del efecto suelo que el MMSE crea cuando se administra a pacientes con un deterioro moderado-grave. Consta de 30 puntos, que consisten en ítems que valoran las funciones cognitivas que están todavía relativamente preservadas en pacientes con EA avanzada: información sobreaprendida, funcionamiento visuoespacial simple, funciones ejecutivas, funcionamiento de lenguaje básico y fluidez semántica simple (28)

7.2.3. Calidad de vida:

- QUALID: la escala recoge la información que proporciona el cuidador que ha de haber hecho repetidas observaciones del comportamiento del paciente durante la última semana. Tiene 11 ítems referidos a comportamientos observables, indicativos de su experiencia individual respecto a su calidad de vida. Incluyen observación de estados subjetivos y afectivos de pacientes en su vida diaria (si sonríe, llora, parece triste, molesto, irritable o tranquilo) y comportamientos de confort o malestar en actividades básicas de la vida diaria (ABVD) consideradas importantes desde el punto social (si disfruta comiendo, tocando o interactuando con los demás) (29).

-EQ-5D: tratar de ofrecer una medida de salud autopercebida e incorpora las preferencias individuales sobre los estados de salud y sirve como medida de efectividad. Consta de 2 partes - el sistema descriptivo EQ-5D y la Escala Visual Analógica (EVA). El sistema descriptivo EQ-5D comprende 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor / malestar y ansiedad / depresión. En la EVA el individuo puntúa su salud entre dos extremos, 0 y 100, peor y mejor estado de salud imaginables. (30)

7.2.4. Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia:

NPI-Q: El NPI-Q analiza 12 aspectos de la gravedad de los síntomas y el agotamiento que produce en el cuidador, pero con mayor brevedad y dando la posibilidad de ser autoadministrado por el cuidador (31).

7.2.5. Impresión clínica:

CGIC: es una clasificación global de todos los dominios de la enfermedad actual de un paciente en comparación con el valor inicial. Es una escala de 7 puntos, que va de 1 (mucho mejor) a 7 (mucho peor); 4 indica sin cambios. El mismo médico realiza la evaluación en ambos puntos temporales con aportaciones de familiares y cuidadores.

7.2.6. Coste-efectividad:

El análisis de coste-efectividad se hará en base a los datos recogidos de la escala RUD Lite, revisión de HC y los costes de la adquisición del medicamento y coste-efectividad en términos de costes por AVAC a fin de estudio. La escala RUD Lite recoge aspectos relacionados con el coste directo e indirecto de la atención sociosanitaria en pacientes con demencia. Permite determinar el estado laboral del cuidador principal, tiempo dedicado a ayudar al paciente en la realización de ABVD y actividades instrumentales de la vida diaria, horas de trabajo perdidas, consumo de fármacos y el número de visitas del paciente a servicios sociosanitarios (32).

7.2.7. Sobrecarga del cuidador:

Escala de Zarit, es un instrumento que cuantifica el grado de sobrecarga de los cuidadores de personas dependientes. Consta de un listado de 22 ítems que describen cómo se sienten a veces los cuidadores; para cada una de ellas, el cuidador debe indicar la frecuencia, utilizando una escala puntúa de 0 (nunca) a 4 (casi siempre) (33).

7.2.8. Seguridad:

Se recogerá la mortalidad y los AA a lo largo del estudio así como las complicaciones asociadas a la enfermedad (consultas a urgencias y/o hospitalización). Véase apartado 12.

7.3. VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable principal independiente será la pertenencia al grupo intervención o control.

Variables Independientes:

- a) Variables socio-demográficas: edad, sexo, estado civil, cuidador formal o informal;
- b) Tipo de tratamiento farmacológico para la demencia;
- c) Duración del tratamiento (3 meses o > 3meses).

8. DESARROLLO DEL ESTUDIO Y SEGUIMIENTO.

8.1. Visita de *screening*:

- Información al paciente y/o cuidador sobre el estudio (entrega de la hoja de información) y firma del consentimiento por parte del cuidador y el paciente.

- Revisión de los criterios de inclusión y exclusión de estudio.

- Aleatorización y registro de grupo asignado

- Recogida de datos:

Datos sociodemográficos del paciente (edad, sexo y origen del paciente -AP u hospital-, estado civil) y datos del cuidador principal y/o otros cuidadores (edad, sexo y datos de contacto), otros servicios sociales o prestaciones del paciente, enfermedades y tratamiento concomitantes.

Valoración basal del estado funcional (BADLS, FAST), cognitivo (SIB-s y SMMSE), calidad de vida (QUALID y EQ-5D), SCPD (NPI-Q) y sobrecarga del cuidador (escala Zarit).

8.2. Visita 1, 3 y 6 mes:

- Recogida de datos:

Institucionalización y fecha.

Valoración cambios del estado funcional (BADLS), cognitivo (SIB-s y SMMSE), calidad de vida (QUALID), SCPD (NPI-Q), sobrecarga del cuidador (escala Zarit) y uso de recursos sanitarios (RUD Lite).

Registro de mortalidad y AA: La información recogida deberá incluir como mínimo: descripción del AA, fecha de inicio y fin o si continua, y posible causalidad del fármaco de estudio.

8.3. Visita 12 meses o fin de estudio:

Esta visita se realizará a los 12 meses o hasta aparición de la variable principal. El motivo de la visita de fin de estudio se registrará junto con los siguientes datos:

Institucionalización y fecha.

Valoración cambios del estado funcional (BADLS, FAST), cognitivo (SIB-s y SMMSE), calidad de vida (QUALID y EQ-5D), SCPD (NPI-Q), sobrecarga del cuidador (escala Zarit), uso de recursos sanitarios (RUD Lite) y valoración de la CGIC.

Registro de mortalidad y AA.

Adherencia al tratamiento con datos de prescripción y recogida en oficina de farmacia en el periodo de estudio.

Tabla 1. Resumen de visitas y contenido.

Instrumento	Valoración	Tiempo de valoración
Formulario de inclusión	Criterios de elegibilidad	Previo a la aleatorización
Formulario de datos sociodemográficos de paciente y cuidador	Datos sociodemográficos	Basal
Formulario de datos clínicos basales	Tratamiento para la demencia Enfermedades y tratamientos concomitantes	Basal
Formulario de Institucionalización	Fecha de institucionalización	1,3,6 y 12 meses (fin estudio)
BADLS	Valoración funcional	Basal, 1,3,6 y 12 meses (fin estudio)
FAST	Valoración funcional	Basal, 1,3,6 y 12 meses (fin estudio)
QUALID	Calidad de vida demencia avanzada	Basal, 1,3,6 y 12 meses (fin estudio)
EQ-5D	Calidad de vida relacionada con la salud	Basal y 12 meses (fin estudio)
NPI-Q	SCPD	Basal, 1,3,6 y 12 meses (fin estudio)

Escala de Zarit	Sobrecarga del cuidador	Basal, 1,3,6 y 12 meses (fin estudio)
CGIC	Impresión de mejora clínica	12 meses (fin estudio)
RUD Lite	Utilización de recursos sanitarios en demencia	1,3,6 y 12 meses (fin estudio)
Formulari de AA	Seguridad, AA y mortalidad	1,3,6 y 12 meses (fin estudio)

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará el programa SPSS para Windows v. 15

- Análisis descriptivo, etiquetado y depuración de los datos: Valoración de los valores atípicos y extremos ('outliers'), detección y etiquetado de los valores perdidos y/o no aplicables, descripción de la distribución de cada una de las variables. Pruebas de normalidad y gráficas de dispersión.

- Análisis comparativo basal: Comparación entre las características sociodemográficas entre el grupo intervención y el grupo control, mediante la prueba de t-test y de chi-cuadrado. En caso de no cumplirse las asunciones de normalidad se aplicaran pruebas no paramétricas.

- Análisis comparativo final: Todos los análisis se realizarán por intención de tratar con un nivel de significación estadística del 5% bilateral y ajustado por los criterios de estratificación de la aleatorización. Para la variable principal, tiempo hasta institucionalización y/o progresión de la incapacidad, se valorará la eficacia mediante la regresión de Cox. Se realizará un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta los datos de eficacia crudos (Log-Rank test), regresión de Cox ajustado por variables no homogéneas y regresión de Cox ajustado por variables no homogéneas y variables de estratificación. Para el análisis de las principales escalas de valoración de los objetivos secundarios se aplicará la prueba no paramétrica de U de de *Mann-Whitney* y *Chi-cuadrado* para el análisis de seguridad.

9.1. Análisis coste-efectividad:

Se calculará la razón incremental coste-eficacia (ICER) dividiendo la diferencia de costes y la diferencia de eficacia entre intervención y control. Para estimar el nivel de incertidumbre en

las estimaciones de las diferencias de costes y el ICER, se utilizará la técnica de “Bootstrapping” con 500 replicaciones en cada conjunto de datos. Debido a la distribución apuntada y sesgada del coste, se realizará una corrección del método Bca (Bias corrected and accelerated). Los pares de los costes estimados mediante bootstrapping y la eficacia serán expresados en gráficos y curvas de aceptabilidad. Se calculará el incremento costo/efectividad, el beneficio neto y el beneficio neto incremental.

9.2. Validación de las escalas BADLS y QUALID.

Se seguirá un enfoque psicométrico para examinar hasta qué punto los instrumentos a validar miden aquello que pretenden medir en la muestra seleccionada, es decir, hasta qué reúnen condiciones mínimas de validez y fiabilidad. Las propiedades que se examinarán son: 1) viabilidad/aceptabilidad de los datos (% datos perdidos, rango de puntuaciones observado y posible, medidas de tendencia central y dispersión, efecto suelo y techo, asimetría); 2) fiabilidad (consistencia interna mediante el coeficiente alfa de Cronbach, coeficiente de homogeneidad de los ítems y correlación ítem-total; fiabilidad test-retest mediante coeficiente de correlación); 3) validez (validez discriminativa mediante T-test, ANOVA, Mann-Whitney o Kruskal-Wallis; validez convergente mediante coeficiente de correlación; validez divergente mediante el coeficiente de correlación; validez interna mediante análisis factorial y correlaciones inter-dominios; y validez de criterio mediante coeficientes de correlación) y 4) precisión de la medida (error estándar de la medida $EEM=DE\sqrt{(1-CCI)}$).

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La variable principal del estudio es una variable compuesta de tiempo hasta institucionalización y/o progresión de la incapacidad, evaluada en la escala BADLS. A pesar de que en muchos estudios se emplea únicamente el tiempo hasta institucionalización, la situación de espera para ingreso en centros públicos o concertados con la Sanidad pública hace poco viable su valoración, por lo que se ha optado por añadir la valoración de la progresión de la incapacidad. Esta variable se ha empleado en el estudio AD2000 (Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565

patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004;363(9427):2105-15) y además la escala BADLS tiene la ventaja de evaluar funciones básicas e instrumentales y mantener su sensibilidad en estadios avanzados de demencia, por lo que se ha incluido en el proyecto su validación al castellano. Se ha optado por un diseño de EC abierto en el que únicamente el evaluador estará cegado. Basándonos en datos de consumo de Baleares, a pesar de que un 45% de los tratamientos instaurados en >75 años es en comprimidos, hasta un 44% de los pacientes utilizaban formulaciones orientadas a mejorar la posología (parches transdérmicos, comprimidos bucodispersables o solución oral). El mantener el enmascaramiento en el estudio con el uso de comprimidos de placebo podría comprometer el reclutamiento e incluir el placebo de determinadas formulas farmacéuticas excede el presupuesto asumible para la presente convocatoria. Por este motivo se ha optado por, la elección de una variable principal robusta como es la institucionalización, y la valoración del deterioro funcional se valorara a través de la escala BADLS por un evaluador cegado. A pesar del enfoque pragmático del estudio y que existen muchos pacientes con demencia tipo parkinson, cuerpos de Lewy o multinfarto tratados con los fármacos de estudio, se han excluido ya que su calidad de vida, estado de salud y supervivencia no depende sólo de su afectación cognitiva y funcional.

11.ASPECTOS ÉTICOS Y NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA.

El investigador se asegurará de que este estudio se lleva a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las directrices ICH de Buena Práctica Clínica (ICH / GCP) y en plena conformidad con las autoridades legales pertinentes. El estudio cumplirá con lo previsto en la ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el RD 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

El protocolo, formulario de consentimiento informado, la Hoja de Información al Paciente y todos los documentos requeridos serán sometidos a evaluación por parte del Comité Ético de

Investigación Clínica y de la Comisión en Investigación de Atención Primaria y del Hospital Son Espases. Además, todas las modificaciones sustanciales de los documentos originales también serán enviadas para su evaluación y conformidad al CEIC y a las competentes. En la HIP debe constar que el sujeto puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello afecte a su posterior tratamiento. Además de garantizar la anonimidad de los sujetos participantes. Para tal fin, los sujetos participantes serán identificados únicamente por un número de identificación en el CRD. El CI debe incluir la firma del sujeto y la fecha de conformidad. Ésta debe ser anterior al inicio de cualquier procedimiento relacionado con el ensayo clínico.

Durante el ensayo, el investigador notificará los acontecimiento adverso grave (AAG) relacionado con la retirada de los fármacos de estudio, en los plazos establecidos por la normativa vigente, las desviaciones del protocolo y facilitará toda la información que pueda afectar la seguridad de los sujetos.

El ensayo será registrado en www.clinicaltrials.org página web y se adherirá a las normas CONSORT de registro de ensayos clínicos. Todos los investigadores participantes recibirán como mínimo una sesión de formación en BPC entrenamiento y homogeneización de criterios y en ellas se insistirá en la difusión y comprensión de las mismas.

SEGURO. Al tratarse de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención en base a lo que se define en el Real Decreto 1090/2015, BOE 307 del 4 de diciembre de 2015, no se contratará un seguro ya que los daños y perjuicios sobre el sujeto de estudio que pudieran resultar como consecuencia del ensayo están cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional colectivo del Servei de Salut de les Illes Balears.

CONTROL DE CALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS:

Monitorización del estudio. Antes del inicio del estudio se revisará el protocolo, los cuadernos de recogida de datos (CRD), el manual del investigador del proyecto, los trámites para obtener el consentimiento informado y los procedimientos a realizar tanto en el reclutamiento, en la intervención, las visitas de seguimiento y la visita fin de estudio. A todo

paciente incluido en el estudio se le asignará un identificador numérico único creado con un algoritmo basado en el centro de procedencia, sus iniciales y su fecha de nacimiento. El programa Teleform dispone de un módulo de verificación que garantiza la calidad de la entrada de datos. Se efectuarán 2 copias de seguridad en cinta magnética de todos los datos entrados cada mes (servidor IBM 3500 backup 400 Gb).

Conservación de datos El investigador deberá conservar copias de toda la documentación relacionada con el ensayo clínico, según se establece en la normativa vigente. Sin embargo, si el investigador es incapaz de cumplir con esta obligación, deberá solicitar permiso al promotor para disponer de medidas alternativas. Se documentarán los detalles de estas medidas.

ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO Y RESPONSABILIDADES

A) Comité Ejecutivo. Estará formado por Dra. Aina Soler Mieras y Dr. Joan Llobera Cànaves,, serán los encargados de supervisar la calidad y rigor metodológico de la recogida de datos y del análisis. También se ocupará de desarrollar un mecanismo de transmisión de la información a los investigadores de cada centro. Evaluará los resultados de la monitorización y será el responsable de corregir los problemas detectados. Revisará y aprobará las presentaciones o publicaciones realizadas.

B) Comité de Coordinación: Estará formado por la Dra Aina Soler Mieras y Dra Beatriz Salas Leon. Serán las responsables de que la aplicación del protocolo sea uniforme en los diferentes centros de Salud y de mantener el ritmo de inclusión, organizar el envío y recogida de material, coordinación del personal del estudio.

C) Comité de seguridad: Estará formado por la Dra. Aina Soler Mieras, el Dr. Guillem Amer Ferrer y la Dra Marian Lorente. Su función será la de recibir, revisar y notificar si fuera preciso a la Agencia Española del Medicamento, los efectos adversos graves del estudio.

12. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD

A lo largo del estudio se recogerán datos de seguridad, incluyendo acontecimientos adversos. El registro de los acontecimientos adversos se registrará a partir de la visita 2 hasta fin de estudio.

La **variable principal de seguridad** es mortalidad y el número de acontecimientos adversos (AAs) relacionados con el tratamiento del estudio y el total de acontecimientos adversos registrados durante el estudio.

Ante la aparición de algún acontecimiento adverso considerado motivo de retirada del estudio se deberá proceder de la siguiente manera: Realizar la visita final de estudio, el paciente será excluido del estudio aunque los datos obtenidos hasta la fecha se utilizaran para el análisis por intención de tratar (ITT) y el tratamiento del paciente se realizará según el criterio del investigador.

DEFINICIONES

Acontecimiento Adverso (AA) Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Reacción Adversa (RA) Una RA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG): Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis: provoque la muerte, amenace la vida del sujeto, requiera la hospitalización del paciente o prolongue una hospitalización existente, provoque invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de

vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca una de las consecuencias anteriormente descritas. Así mismo, se notificarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Reacción Adversa Inesperada (RAI): Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento (ej. el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para

CAUSALIDAD DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La relación de cada acontecimiento adverso con la medicación o producto de estudio debe ser definida por el investigador de acuerdo a las siguientes definiciones:

Relacionado: el acontecimiento adverso sigue una secuencia temporal plausible con la aplicación de los apósitos d estudio. No se puede relacionar con otra causa probable.

No Relacionado: el acontecimiento adverso es probablemente producido por el estado clínico del paciente o por otras modalidades de terapia administrada al paciente.

REGISTRO DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Todos los acontecimientos adversos que se produzcan durante el estudio, atribuibles o no a los apósitos en estudio, deben ser registrados en el cuaderno de recogida de datos (CRD), con la siguiente información: descripción del AA, fecha de inicio/fin, gravedad, causalidad y medida adoptada para su resolución. La información relativa sobre su seguimiento también será aportada.

Los AAs relacionados con los fármacos del estudio según el criterio del investigador deberán ser seguidos hasta su resolución y/o estabilidad.

Se dejará a criterio del investigador si un AAs es lo suficientemente grave para motivar la retirada del paciente del estudio. Sin embargo, los participantes del estudio pueden retirarse voluntariamente en cualquier momento del estudio, ya sea motivado por un AA o porque

decidan retirar su consentimiento informado. En cualquiera de las dos situaciones, los pacientes retirados del estudio deberían realizar la última visita de estudio (fin de estudio), recibir un seguimiento de los AAs que motivaron su retirada y recibir el mejor tratamiento ante su nueva condición clínica.

PLAZOS DE NOTIFICACIÓN

Todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) se notificarán de acuerdo con la normativa vigente sobre ensayos clínicos en España, a la AEMPS a los CEIC, a las autoridades sanitarias de las CCAA y a los investigadores, en los plazos y forma establecidos.

El plazo máximo de notificación de un caso individual de sospecha de RAGI será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa. Cuando la sospecha de RAGI haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor enviará la información en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes. Esta información deberá incluir una evaluación de la importancia e implicación de los hallazgos, incluyendo experiencia previa relevante con el mismo medicamento o similares.

13. TRAZABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS DE ESTUDIOS

En este ensayo, la adquisición de los medicamentos en la oficina de farmacia para el grupo intervención. Para garantizar una mínima de trazabilidad de los medicamentos, teniendo en cuenta su repercusión en la validez de los resultados que se obtengan.

Se solicitará al cuidador acuda a la visita de seguimiento con la medicación, para poder hacer el recuento y valorar la adherencia. De manera paralela se valorara de manera indirecta la adhesión basado en la recogida de medicación en la oficina de farmacia y la medicación prescrita a través del registro habilitado con este fin en la historia clínica del paciente.

14. CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores y el personal de los centros que participan en el estudio deberán proporcionar una declaración completa de aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea éste un beneficio financiero, de prestigio y promoción personal o profesional.

15. COMPROMISO DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El promotor se compromete a preparar un informe del estudio dentro de los 12 meses tras la finalización del estudio del último paciente incluido. En la publicación de los resultados del estudio, los autores se comprometen a preservar la exactitud de los resultados.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
2. De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol.* 2009;9:55.
3. Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R, et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(3):543-51
4. Castellanos Pinedo, F, Cid Gala, M. Duque San Juan, P. Zurdo Martín. Abordaje integral de la demencia. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 39-45.
5. Wübker A, Zwakhalen SM, Challis D, Suhonen R, Karlsson S, Zabalegui A, Soto M, Saks K, Sauerland D. Costs of care for people with dementia just before and after nursing home placement: primary data from eight European countries. *Eur J Health Econ.* 2015;16(7):689-707.
6. Brodaty H, Connors MH, Xu J, Woodward M, Ames D; PRIME study group. Predictors of institutionalization in dementia: a three year longitudinal study. *J Alzheimers Dis.* 2014;40(1):221-6).
7. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, Covinsky KE. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA.* 2002;287(16):2090-7

8. Connors MH, Ames D, Boundy K, Clarnette R, Kurrle S, Mander A, et al. Predictors of Mortality in Dementia: The PRIME Study. *J Alzheimers Dis.* 2016 Apr 12 [Epub ahead of print]
9. Boller F, Verny M, Hugonot-Diener L, Saxton J. Clinical features and assessment of severe dementia. A review. *Eur J Neurol.* 2002;9(2):125-36
10. Martín Sánchez FJ, Gil-Gregoro P. Valoración funcional en la demencia grave. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2006;41:43-9.
11. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015;386:1698-7069.
12. NICE Technology appraisal guidance. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Published: 23 March 2011.
13. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 2012;19(9):1159-79.
14. Versijpt J. Effectiveness and cost-effectiveness of the pharmacological treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014;42:S19-25.
15. Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age Ageing.* 2013;42(1):14-20.
16. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:210-6
17. Moore A, Patterson C, Lee L, Vedel I, Bergman H; Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia: recommendations for family physicians. *Can Fam Physician.* 2014;60(5):433-8
18. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):379-97.
19. Buckley JS, Salpeter SR. A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. *Drugs Aging.* 2015;32(6):453-67
20. Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(6):1019-31.
21. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004;363(9427):2105-15.
22. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):893-903
23. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1171-81.
24. Wimo A. Long-term effects of Alzheimer's disease treatment. *Lancet Neurol.*;14(12):1145-46.

25. Martín Sánchez FJ, Gil-Gregoro P. Valoración funcional en la demencia grave. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2006;41:43-9.
26. Peña-Casanova J, Aguilar M, Bertran-Serra I, Santacruz P, Hernández G, Insa R, Pujol A, Sol JM, Blesa R. Normalization of cognitive and functional assessment instruments for dementia (NORMACODEM) (I): objectives, content and population. *Neurologia.* 1997 Feb;12(2):61-8).
27. Cruz-Orduña I, Agüera-Ortiz LF, Montorio-Cerrato I, León-Salas B, Valle de Juan MC, Martínez-Martín P. Fiabilidad y validez de la batería de evaluación del deterioro grave, versión abreviada (SIB-s), en pacientes con demencia en España. *Rev Neurol* 2015; 60: 1-9)
28. Buiza C, Navarro A, Díaz-Orueta U, González MF, Alaba J, Arriola E, et al. Spanish validation of the Severe Mini-Mental State Examination]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(3):131-8).
29. Garre-Olmo J, Planas-Pujol X, López-Pousa S, Weiner MF, Turon-Estrada A, Juvinyà D, Ballester D, Vilalta-Franch J. Cross-cultural adaptation and psychometric validation of a Spanish version of the Quality of Life in Late-Stage Dementia Scale. *Qual Life Res.* 2010 Apr;19(3):445-53.
30. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale. Med Clin (Barc).* 1999;112 Suppl 1:79-85.
31. Boada M, Cejudo JC, Tàrraga L, López OL, Kaufer D. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del neuropsychiatric inventory (NPI). *Neurología* 2002;17(6): 317-323
32. Darbà J, Kaskens L, Lacey L. Relationship between global severity of patients with Alzheimer's disease and costs of care in Spain; results from the co-dependence study in Spain. *Eur J Health Econ.* 2015;16(8):895-905).
33. Martín M, Salvadó I, Nadal S, Miji LC, Rico JM, Lanz P, et al. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Rev Gerontol.* 1996;6:338-46).