

ANEXO 4

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

El protocolo del ensayo clínico debe incluir los aspectos que se recogen a continuación:

1. INFORMACIÓN GENERAL

- a) Título del ensayo clínico que indique el diseño, la población, las intervenciones y, cuando corresponda, la sigla o abreviatura del ensayo. En caso de que el título original sea en inglés deberá asignarse un único título en español para todos los efectos.
- b) Código del protocolo asignado por el patrocinador de manera específica para cada protocolo de Investigación e idéntico para todas las versiones del mismo.
- c) Otros Identificadores del ensayo clínico y nombre del registro. Si no se lo ha registrado aun, nombre del registro donde se propone inscribirlo.
- d) La fecha y el número de versión, que se actualizarán en caso de enmiendas a este documento.

2. RESUMEN DEL PROTOCOLO

Conteniendo la siguiente información:

- Título del ensayo clínico.
- Código de Protocolo.
- Denominación del producto en investigación.
- Fase de ensayo clínico.
- Duración estimada del ensayo clínico.
- Objetivos del estudio.
- Hipótesis del estudio.
- Justificación del uso del producto en investigación clínica.
- Diseño del estudio.
- Tratamiento con el producto en investigación en evaluación y comparador: Especificar concentración, dosis, vías de administración y duración de tratamiento.
- Tamaño muestral: Especificar el tamaño muestral.
- Criterios de valoración o resultados y método de análisis de los mismos.

3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

- a) Descripción de la pregunta de investigación y justificación para emprender el ensayo clínico, así como el fundamento para la fase de desarrollo propuesta.
- b) Resumen o descripción detallada de los antecedentes de investigación del producto en evaluación, relevante a la farmacocinética, tolerancia, seguridad y eficacia en el tratamiento de la patología propuesta a investigar. Se debe consignar toda la información relevante y específica que se dispone de estudios no clínicos y clínicos, incluyendo tanto referencias bibliográficas como datos no publicados.
- c) Justificación de la dosis, de la pauta de dosificación, de la vía y del modo de administración y de la duración del tratamiento.
- d) Justificación de la selección del comparador
- e) Justificación de la selección de la población de estudio

- f) Justificación del diseño y de los criterios de valoración considerados.

4. OBJETIVOS, CRITERIOS DE VALORACIÓN O RESULTADOS E HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.

- a) **Objetivos:** Sobre la base de la justificación desarrollada y el diseño del estudio, concretar los objetivos del ensayo, diferenciándolo cuando proceda, el general de los específicos o el primario de los secundarios. Para los ensayos de múltiples brazos, los objetivos deben aclarar el modo en que se compararán todos los grupos de tratamiento (por ejemplo: A versus B; A versus C).
- b) **Hipótesis:** Si en el planteamiento del problema es factible su proposición.
- c) **Criterio de valoración principal y secundario, y otras valoraciones de la evolución o el desenlace,** incluida la variable específica de medición (por ejemplo, presión arterial sistólica), la métrica de análisis (por ejemplo, cambio con respecto al valor inicial o línea de base, valor final, o tiempo hasta el evento), el método de agregación (por ejemplo, mediana, proporción) y el momento de medición de cada variable. El criterio de valoración primario es la variable capaz de proporcionar la evidencia más clínicamente relevante y convincente directamente relacionada con el objetivo primario del ensayo. El criterio de valoración primario debería ser la variable utilizada en los cálculos del tamaño de la muestra, o el resultado principal que se utiliza para determinar el efecto de la intervención. Los criterios de valoración secundarios corresponden a otras variables utilizadas para medir el efecto o influencia de la intervención estudiada. Un resultado secundario puede implicar el mismo evento, variable, o experiencia que el resultado primario, pero medido en puntos de tiempo distintos que el resultado primario.

5. DISEÑO DEL ENSAYO

- a) Tipo de ensayo (por ejemplo, de grupos paralelos, de grupos cruzados, factorial, de un solo grupo), razón de asignación y marco de trabajo (por ejemplo, superioridad, equivalencia, no inferioridad, exploratorio) incluyendo un diagrama esquemático del diseño, procedimientos y periodos.
- b) La duración esperada de la participación de los sujetos de investigación y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo.
- c) Descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como la aleatorización, que incluye el método para generar la secuencia de asignación y mecanismos para su ocultamiento, y cegamiento, que incluye quién estará cegado, cómo se implementará y mantendrá el cegamiento, las circunstancias bajo las cuales se permite la apertura del ciego acorde al presente reglamento y la forma de proceder en esos casos.
- d) Descripción de la dosis, de la pauta de dosificación, de la vía y del modo de administración y de la duración del tratamiento.
- e) Periodos de pre-inclusión o lavado; tiempo de espera a depuración de la droga, de corresponder.
- f) Descripción de los criterios de finalización o interrupción del ensayo clínico.

6. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN

- a) Descripción de los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos.
- b) Criterios para el retiro de sujetos de investigación individuales del tratamiento o del ensayo clínico, incluidos los procedimientos para la recogida de datos sobre los sujetos

de investigación retirados, los procedimientos para la sustitución de sujetos y el seguimiento de los sujetos que han sido retirados del tratamiento o del ensayo clínico.

7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

- a) Descripción de los tratamientos o intervenciones para cada grupo con detalles suficientes que permitan reproducirlas.
- b) Nombre genérico, fabricante, constituyentes, forma farmacéutica, vía de administración, esquema de dosificación. La descripción de las intervenciones de estudio no farmacológicas requieren de información relacionada a: cualquier material que será utilizado en la intervención, cada uno de los procedimientos, actividades y/o procesos utilizados, quien suministrará la intervención y, si procede, su experiencia, el modo de distribución (por ejemplo, presencial o por algún otro mecanismo, y si va a ser proporcionada de forma individual o grupal), el número de veces que la intervención será suministrada y durante qué período de tiempo incluyendo el número de sesiones, horario y su duración, intensidad o dosis (por ejemplo 8 sesiones de una hora, una vez/semana durante 8 semanas, luego una vez/mes durante 4 meses) y la ubicación en la que se produce la intervención, por ejemplo, hospital, la vivienda del sujeto de investigación, etc.
- c) Declaración del cumplimiento de lo establecido en el presente reglamento respecto al envasado y rotulado del producto en investigación.
- d) Listar los cuidados concomitantes e intervenciones relevantes permitidos, incluyendo el tratamiento de rescate, y no permitidos durante el ensayo clínico.
- e) Criterios para interrumpir o modificar las intervenciones asignadas a cada sujeto en el ensayo (por ejemplo, cambio en la dosis por daños al participante, a petición del participante o debido a una mejoría o a un empeoramiento de la enfermedad).
- f) Estrategias para mejorar el cumplimiento del tratamiento, así como cualquier método para vigilar el cumplimiento (por ejemplo, retorno de la medicación, pruebas de laboratorio).
- g) Descripción de los procedimientos para trazar, almacenar, administrar el producto de investigación a los sujetos de investigación, así como su destrucción y devolución.

8. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

- a) Cronograma para reclutar, realizar las intervenciones, incluidos períodos de preinclusión y de lavado, procedimientos en cada visita del estudio destinados a la evaluación, registro y análisis de los criterios de valoración.
- b) Se debe incluir un diagrama de flujos que especifique los procedimientos o actividades a realizarse durante el estudio en función del tiempo; con detalles en el pie de página.

9. EVENTOS ADVERSOS

- a) Los procedimientos para la obtención, registro y seguimiento de los eventos adversos por el investigador y su notificación al patrocinador, debiendo indicar la información mínima que se deberá especificar para los eventos adversos que ocurran a un sujeto durante el ensayo (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado, en su caso, causas alternativas o factores predisponentes, tipo y duración del seguimiento).
- b) Indicar los criterios de causalidad que se van a utilizar.
- c) Indicar los procedimientos para la notificación inmediata de los eventos adversos serios o inesperados de conformidad con lo establecido en el presente reglamento

10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

- a) Tamaño muestral: Número estimado de participantes que se necesitan para alcanzar los objetivos del estudio y explicación sobre cómo se determinó dicho número, incluidas las premisas clínicas y estadísticas que respalden el cálculo del tamaño de la muestra.
- b) Duración aproximada del período de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles y estrategias para lograr el reclutamiento adecuado a fin de alcanzar el tamaño de muestra previsto: lugar de donde serán reclutados los sujetos, forma (medios de difusión, registro de pacientes), tasas de reclutamiento esperado.
- c) Especificar las pruebas estadísticas que se prevé utilizar en el análisis de los criterios de valoración primarios y secundarios. Especificar dónde pueden encontrarse los detalles del plan de análisis estadístico que no figuren en el protocolo.
- d) Métodos para cualquier otro análisis adicional (por ejemplo, análisis de subgrupos o análisis ajustados).
- e) Definición de la(s) población(es) de análisis (no es suficiente sólo mencionar que se realizará el análisis por intención a tratar o por protocolo, el protocolo deberá señalar la definición considerada) y de cualquier método estadístico para tratar los datos faltantes (por ejemplo, imputación múltiple).
- f) Indicar si está prevista la realización de cualquier análisis intermedio y de las reglas de interrupción, incluido quién tendrá acceso a los resultados intermedios y quien tomará la decisión final de terminar el ensayo.

11. RECOLECCIÓN DE DATOS Y MONITOREO DEL ENSAYO CLÍNICO

- a) Métodos de recolección de datos: Planes para evaluar y recoger las variables iniciales, de evolución y otros datos del estudio, incluido cualquier proceso para mejorar la calidad de los datos (por ejemplo, mediciones por duplicado, capacitación de los evaluadores) y descripción de los instrumentos utilizados en el estudio (por ejemplo, cuestionarios, pruebas de laboratorio) junto con su fiabilidad y validez, si se conocen. Indicar dónde pueden encontrarse los formularios de recolección de datos, si no se encuentran en el protocolo.
- b) Planes para promover la retención de los participantes y lograr un seguimiento completo, incluida una lista de los datos que se recopilarán de los participantes que abandonen el ensayo o se desvíen de él.
- c) Composición del comité de monitoreo de datos, resumen de su función y procedimiento de notificación, declaración sobre su independencia con respecto al patrocinador y sobre sus conflictos de intereses. Especificar dónde pueden encontrarse otros detalles sobre sus estatutos que no se hayan incluido en el protocolo. Alternativamente, explicar por qué no se necesita este comité.
- d) Descripción de las disposiciones de monitorización u auditorías de la realización del ensayo clínico.
- e) Declaración del patrocinador en la que se garantice que los investigadores van a permitir la monitorización, las auditorías, las supervisiones del CIEI y las inspecciones al ensayo clínico por parte de la OGITT del INS, incluyendo el acceso directo a la documentación del ensayo clínico.

12. GESTIÓN DE LOS DATOS Y CONSERVACIÓN DE LOS REGISTROS

- a) Planes para ingresar, codificar, proteger y guardar los datos, incluido cualquier proceso para mejorar su calidad (por ejemplo, ingreso por duplicado o revisión del rango de valores), con respecto a la privacidad de la información y de acuerdo a la normativa sobre protección de datos personales.
- b) Especificar dónde pueden encontrarse los detalles del procedimiento de gestión de datos que no figuren en el protocolo

13. ASPECTOS ÉTICOS

- a) Consideraciones generales: Aceptación de las normas nacionales e internacionales al respecto.
- b) Información que será proporcionada a los sujetos y disposiciones para la obtención del consentimiento informado.
- c) Planes de los investigadores, patrocinador u OIC para notificar y obtener la aprobación de las enmiendas al protocolo de investigación del CIEI y de la OGITT del INS, antes de su implementación.
- d) Especificar quiénes tendrán acceso a los datos de los sujetos de investigación en aras de garantizar su confidencialidad según la normativa nacional y recomendaciones internacionales.
- e) Garantía de la existencia de una póliza de seguro, de la indemnización y la compensación de conformidad con lo dispuesto en este reglamento.
- f) Previsiones para el acceso post-estudio al producto en investigación.

14. PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Planes de los investigadores y patrocinador para comunicar los resultados del ensayo a los sujetos de investigación, los profesionales de la salud, el público y otros grupos pertinentes (por ejemplo, en una publicación, presentación de información en bases de datos de resultados u otros arreglos para difundir los datos), incluida cualquier restricción de publicación.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Elaboradas según norma estándar de publicaciones.

16. ANEXOS