

TÍTULO COMPLETO DEL ENSAYO CLÍNICO

TÍTULO CORTO / ACRÓNIMO

TITULO CORTO / ACRÓNIMO

Número Único de Registro

NÚMERO Y FECHA DEL REGISTRO DEL ENSAYO CLÍNICO

NÚMERO Y FECHA DE VERSIÓN DEL PROTOCOLO

PATROCINADOR

Version FECHA

TÍTULO COMPLETO

Debe resultar evidente al lector lo que se está investigando. Debe ayudar a juzgar la relevancia para alguien que hace una búsqueda bibliográfica por internet

Debe contener:

- *Información sobre los participantes*
- *Intervención*
- *Grupos de comparación*
- *Desenlaces*
- *Fase*
- *Diseño del estudio*

TÍTULO CORTO / ACRÓNIMO

Resume el título largo. Habitualmente se usa en los formularios de consentimiento informado

Debe ser:

- *Suficientemente claro para entender de qué trata la investigación*
- *El acrónimo debe provenir del título largo*

NÚMERO Y FECHA DE VERSIÓN DEL PROTOCOLO

Permite el seguimiento de las modificaciones al protocolo e indica cual es la más reciente.

Control de versiones:

- *Los borradores deben ser numerados: 0.1, 0.2, etc.*
- *La versión final debe estar numerada: 1.0*
- *Las modificaciones hechas relativas a la versión previa del protocolo deben ir listadas*

TITULO CORTO / ACRÓNIMO

Número Único de Registro

NÚMEROS DE REFERENCIA

Número de Resolución del ISP: *Cuando corresponda según normativa.*

Número único del Registro de Ensayos Clínicos

Posibles registros son:

- *International Standard Randomised Controlled Trials Number (ISRCTN) Register.*
- *ClinicalTrials.gov.*

PÁGINA DE FIRMA

Por ejemplo:

Los abajo firmantes confirman que el siguiente protocolo ha sido acordado entre las partes y que el Investigador acepta llevar a cabo el ensayo clínico en acuerdo con el protocolo aprobado, que se registrará por la normativa vigente en la materia y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas.

El investigador concuerda en que la información confidencial contenida en este documento no será usada para ningún otro propósito que no sea la conducción del ensayo clínico, sin la aprobación previa del Patrocinador.

El investigador también confirma que hará que los resultados del estudio estén públicamente disponibles a través de una publicación u otro medio de difusión sin retardos innecesarios y que se entregará un recuento exacto y transparente del estudio; y que cualquier discrepancia con el estudio planeado en este protocolo será debidamente justificada.

En representación del Patrocinador:

Firma:
.....

Fecha:/...../
.....

Nombre (en mayúsculas):
.....

Cargo:
.....

Investigador:

Firma:
.....

Fecha:/...../
.....

Nombre: (en mayúsculas):
.....

Estadístico:

Firma:
.....

Nombre: (en mayúsculas):
.....

Cargo:
.....

CONTACTOS

Datos completos de contacto

Investigador	Datos completos incluyendo fono y correo electrónico
Coordinador de estudio	Datos completos incluyendo fono y correo electrónico
Patrocinador	Datos completos incluyendo fono y correo electrónico
Instituciones asociadas	Datos completos incluyendo fono y correo electrónico (comparten responsabilidades con el Patrocinador)
Financiación	Nombre y datos de contacto de todas las instituciones que entregan apoyo financiero
Unidad de Ensayos Clínicos	Datos completos incluyendo fono y correo electrónico (si aplica)
Estadístico	Datos completos incluyendo fono y correo electrónico
Metodólogo	Datos completos incluyendo fono y correo electrónico
Comité Ético Científico (CEC)	Datos completos incluyendo fono y correo electrónico

RESUMEN DEL ENSAYO CLÍNICO*Breve sinopsis. Se pueden agregar ítems*

Título		
Referencia interna o título corto		
Fase clínica		
Diseño		
Perfil de participantes		
Tamaño previsto de la muestra		
Duración del tratamiento		
Duración del seguimiento		
Fechas de inicio y término previstas		
	Objetivos	Resultados
Primario	<i>Solo uno</i>	<i>Solo uno</i>
Secundarios		
Fármacos del estudio		
Formulación, dosis, vía de administración		

PALABRAS CLAVE:*Palabras claves relevantes que describen el ensayo clínico (no más de 6)*

FINANCIAMIENTO

ENTIDAD(ES) QUE FINANCIAN <i>(Nombres y datos de contacto de TODAS las organizaciones que proveen financiamiento o ayuda no monetaria al estudio)</i>	APORTES MONETARIOS Y NO MONETARIOS

ROL DEL PATROCINADOR Y ENTIDADES FINANCIERAS

Sirve para clarificar la influencia potencial del patrocinador y las entidades sobre el ensayo clínico.

La identificación del patrocinador ayuda a la transparencia y rendición de cuentas.

El protocolo debe describir explícitamente los roles del patrocinador y las entidades financieras en el diseño del estudio, su conducción, el análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito y difusión de los resultados.

ROL Y RESPONSABILIDADES DE LOS COMITÉS ASOCIADOS AL ENSAYO CLÍNICO

Existen tres tipos de Comités que pueden crearse con el fin de apoyar la gestión del ensayo clínico. No es obligatorio que existan, pero dependiendo del tamaño, el diseño y los resultados escogidos, puede ser recomendable tener uno o más de estos comités supervisando el ensayo clínico. Para cada uno hay que definir su rol, responsabilidades y grado de independencia respecto al Patrocinador y los Investigadores.

- *Junta Directiva del Ensayo (Trial Steering Committee, en inglés)*

Este Comité debe tener una representación mayoritariamente independiente.

Deben reunirse periódicamente y enviar informes al Patrocinador. Es recomendable que en la membresía participen representantes de los pacientes e individuos legos, de la comunidad

- *Comité de Monitoreo de los Datos*

La independencia de los miembros es clave. Se encarga de revisar periódicamente los datos de seguridad y eficacia y emitir una recomendación de proseguir o interrumpir el ensayo clínico. Es un Comité altamente técnico, formado por expertos en bioestadística, metodología, farmacovigilancia, manejo clínico, ética, etc.)

- *Comité de Gestión del Ensayo*

Es el grupo conformado por los investigadores de los centros (ensayo multicéntrico). Hay un investigador coordinador. Revisan el cumplimiento del protocolo, curva de reclutamiento, adherencia de los pacientes, etc.

Se puede consultar un documento guía para los comités de monitoreo de datos en el siguiente link

<http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/10/data-monitoring-committees-in-clinical-trials.pdf>

ÍNDICE

INFORMACIÓN GENERAL	Página
TÍTULO	
NÚMEROS DE REFERENCIA DEL ENSAYO CLÍNICO	
PÁGINA DE FIRMAS	
RESUMEN DEL ENSAYO CLÍNICO	
FINANCIAMIENTO	
CONTACTOS CLAVES DEL ENSAYO CLÍNICO	
ROL DEL PATROCINADOR Y ENTIDADES FINANCIADORAS	
ROL Y RESPONSABILIDADES DE LOS COMITÉS DEL ENSAYO CLÍNICO	
ÍNDICE	
LISTA DE ABREVIATURAS	
DIAGRAMA DE FLUJO	
SECCIÓN	
1. ANTECEDENTES	
2. JUSTIFICACIÓN	
3. OBJETIVOS Y MEDIDAS DE RESULTADOS (<i>ENDPOINTS</i>)	
4. DISEÑO	
5. ESTABLECIMIENTO SANITARIO	
6. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD	
7. PROCEDIMIENTOS DEL ENSAYO CLÍNICO	
8. FÁRMACOS DEL ESTUDIO	
9. FARMACOVIGILANCIA	
10. ESTADÍSTICA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	
11. MANEJO DE LOS DATOS	
12. MONITOREO, AUDITORÍA E INSPECCIÓN	
13. ASPECTOS ÉTICOS Y ADMINISTRACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO	
14. POLÍTICA DE DIFUSIÓN	
15. REFERENCIAS	
16. ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS

Defina todos los términos 'técnicos'. Agregue o elimine según sea necesario. Mantenga el orden alfabético

EA	Evento Adverso
RAM	Reacción Adversa Medicamentosa
AC	Autoridad Competente
IP	Investigador Principal
FCD	Formulario de Captura de Datos
OIC	Organización de Investigación bajo Contrato
CMD	Comité de Monitoreo de los Datos
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
BI	<i>Brochure</i> del Investigador
FCI	Formulario de Consentimiento Informado
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
CEC	Comité Ético Científico
EAS	Evento Adverso Serio
VDF	Verificación de Documento Fuente
POE	Procedimiento Operativo Estándar
AME	Archivo Maestro del Estudio

DIAGRAMA DE FLUJO

Sirve para dar a los lectores una visión esquemática del ensayo

Los diagramas de flujo son un esquema que muestra el curso de los hitos que recorre todo paciente que participa en el ensayo, detalla desde el proceso de chequeo de elegibilidad (screening) y reclutamiento del paciente que cumple con los requisitos para participar, seguido del programa de visitas a las que deberá asistir y las actividades que se realizarán en cada visita.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Escriba el título que aparece en la primera página

1 ANTECEDENTES

Pone el ensayo clínico en el contexto de la evidencia disponible.

Debe incluir las referencias apropiadas de la literatura publicada sobre la patología, su tratamiento y el uso eventual del fármaco en estudio. Debe contener:

- *Una revisión sistemática actualizada de los estudios relevantes,*
- *Una descripción breve del ensayo clínico propuesto*
- *Una descripción de la población a estudiar*
- *El fármaco en estudio y su mecanismo de acción*
- *Datos relevantes preclínicos*
- *Información relevante de ensayos clínicos previos, tal como eficacia, seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia*

Debe estar escrito de manera que lo pueda leer alguien que tiene una comprensión básica del tema y que no necesariamente es un experto en el área. Algunas explicaciones de términos y conceptos pueden ser recomendables.

2 JUSTIFICACIÓN

Se debe explicar por qué es necesaria la investigación y por qué otras cuestiones relacionadas no serán cubiertas.

También incluye:

- *Una explicación clara de la pregunta o hipótesis de investigación que justifica el ensayo clínico. Replicar una investigación previa puede justificarse, pero duplicaciones innecesarias no es ético.*
- *Indicar los tratamientos actualmente disponibles y sus limitaciones, por qué el fármaco en estudio sería una opción mejor, por qué esta diferencia sería clínicamente importante para los pacientes. (La diferencia entre los tratamientos es conocida como la mínima diferencia considerada clínicamente importante o la diferencia que no quisiéramos dejar escapar. Un fármaco puede reducir la presión sistólica en 2 mm de mercurio de todos los que la reciben, pero este efecto no sería un argumento para una intervención de rutina).*
- *Esta justificación es particularmente importante si el ensayo clínico propone usar el nuevo fármaco:*
 - o *en niños o adultos que tienen una autonomía limitada para consentir*
 - o *en dosis más altas*
 - o *por un período más prolongado*
 - o *en una población especial (insuficientes hepáticos o renales, niños, ancianos, pacientes inmunocomprometidos)*

o voluntarios sanos, etc.

- *la justificación del placebo, si es el caso*
- *la justificación de la elección de la vía de administración, la dosis, la posología, y duración*
- *la explicación de la elección del tratamiento control o comparadores especialmente si se plantea suspender o retardar la indicación del tratamiento habitual*

2.1 Evaluación y gestión de riesgo

Describir el análisis de riesgo/beneficio (también aplica si el fármaco va a utilizarse fuera de su indicación registrada).

Se debe describir lo siguiente:

- *los riesgos y beneficios potenciales para los seres humanos*
- *como se compara el riesgo con la práctica clínica habitual*
- *cómo será minimizado o gestionado el riesgo*

Considere la dosis inicial, su incremento, administración de las dosis, y los recursos necesarios, en particular el tipo de establecimiento, el equipo clínico, la complejidad de los procedimientos, los requisitos de capacitación del personal.

3 OBJETIVOS Y RESULTADOS

Defina el objetivo principal y la hipótesis correspondiente; defina los objetivos secundarios

Los objetivos normalmente se redactan en tono neutral (ejemplo, “comparar el efecto de la intervención A versus la intervención B respecto al resultado X”) en lugar de indicar una dirección particular

3.1 Objetivo principal

El protocolo debe definir:

- *la hipótesis, que debe definirse en términos cuantificables; ejemplo. “el tratamiento experimental resultará en 12 meses de sobrevida adicional comparado con el tratamiento control”*
- *la hipótesis nula y alternativa*
- *en ensayos con múltiples ramas, los objetivos deben clarificar de qué manera se compararán los grupos (ejemplo: A versus B; A versus C)*

Una guía útil para desarrollar una pregunta de investigación son los criterios PICOT:

P Población (pacientes) – ¿Cuál es la población de pacientes de interés?

I Intervención – ¿Cuál es su intervención experimental?

C Grupo de comparación – ¿cuáles la principal alternativa para comparar con la intervención?

O Resultado (“Outcome”) principal – ¿qué se espera que mejorará o se modificará?

T Tiempo – ¿cuál es el periodo de tiempo apropiado para evaluar el resultado?

3.2 Objetivos Secundarios

Ellos pueden:

- *estar definidos por una hipótesis o no*
- *pueden incluir resultados secundarios*
- *pueden incluir objetivos generales no-experimentales (ejemplo: recolectar datos de costos)*

3.3 Mediciones del resultado (“endpoints”)

Se deben definir, los resultados, principal y secundarios, que son los que aparecen en los objetivos y, el principal, en la justificación del tamaño de la muestra.

Un resultado bien escogido es aquel que es válido, reproducible, relevante para la población seleccionada, y que se modifica en concordancia con los cambios en la patología estudiada. COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials www.comet-initiative.org) provee un conjunto de resultados claves comunes por lo que es recomendable consultar si hay alguno aplicable al estudio en cuestión. Esto no excluye que se agreguen otros resultados.

El protocolo debe definir:

- *el resultado de mayor interés (resultado principal)*
- *los resultados adicionales (resultados secundarios)*
- *si los resultados reflejan eficacia (efecto benéfico) o daño (efecto adverso)*
- *la justificación para escoger esos resultados*
- *Para cada resultado, el protocolo debe definir 4 componentes:*

- o La variable específica medida, que corresponde al dato recogido directamente del participante (ejemplo: mortalidad por cualquier causa);*
- o La métrica de análisis a nivel del participante, que corresponde al formato del dato que se utilizará en el análisis (ejemplo, cambio respecto a la línea de base, valor final, tiempo transcurrido hasta el evento);*
- o El método de agregación de los datos, (ejemplo, media, proporción con score > 2);*
- o El punto en el tiempo para la medición que es de interés para el análisis*

3.4 Resultado principal (“endpoint”)

Aquí se identifica un resultado único, que responderá a la pregunta de investigación.

El resultado principal debe ser claro, indiscutible, debe medir cuantitativamente el efecto que será el objeto del análisis principal y que determinará el tamaño de la muestra para el estudio. Cuanto más corto mejor, ejemplo. “el resultado principal es la sobrevida a los 28 días.” Es pertinente indicar el tiempo en el cual será medido el resultado, cuando se pueda medir más de una vez. El protocolo debe describir cuando haya reglas, referencias o programas para calcular valores derivados y debe describir qué forma tomará para su análisis (ejemplo: variable continua, categórica, ordinal)

Ya que hay una sola alternativa para el cálculo del tamaño de la muestra, solo puede haber un resultado principal. La única excepción puede ocurrir cuando un estudio compara un nuevo método diagnóstico o técnica de medición con un estándar existente. En cuyo caso, es aceptable tener dos resultados principales: el de la técnica antigua y el de la nueva.

3.5 Resultados secundarios

Aquí se identifican una serie de resultados, bien establecidos por su importancia clínica, los que en teoría podrían ser resultados principales en otro ensayo clínico.

3.6 Resultados exploratorios

Aquí se pueden identificar resultados que no están bien establecidos.

Objetivos	Mediciones del Resultado	Puntos en el tiempo para evaluar este resultado (cuando aplique)
Objetivo Principal <i>Ejemplo: Comparar el efecto del tratamiento A versus el tratamiento B en los niveles de proteína X en la sangre</i>	<i>Describe la medición del resultado y cómo/cuándo será medido durante el ensayo.</i> <i>El resultado principal debe ser medible, clínicamente relevante y ampliamente aceptado por la comunidad médica y científica.</i> <i>La evaluación de estas mediciones debe ser descrita en la sección 7</i>	<i>Ejemplo: toma de muestra de sangre en el Día 0 y en el Día 28 post-tratamiento</i>

	<i>Ejemplo: Concentración de proteína X en las muestras de sangre de los participantes en ambos tratamientos</i>	
Objetivos Secundarios <i>Ejemplo: evaluar la seguridad del tratamiento A en <indicar tipo de pacientes/patología></i>	<i>Ídem arriba</i>	

4 DISEÑO DEL ENSAYO CLÍNICO

Describir el diseño ideal para la pregunta de investigación.

- *de superioridad (el tratamiento es superior al placebo o al tratamiento comparador)*
- *no-inferioridad ('no es peor que' el tratamiento comparador)*
- *equivalencia (el tratamiento es similar al tratamiento comparador) de una intervención respecto a otra*
- *en el caso de ensayos piloto exploratorios: recabar información preliminar sobre la intervención (ejemplo: eventos adversos, farmacocinética, etc.) y la viabilidad de conducir un ensayo clínico a escala completa*

Los diseños más comunes son:

- *Grupos paralelos: cada grupo (dos o más) de participantes recibe solo uno de los tratamientos.*
- *Ensayo cruzado ("cross-over"): cada participante recibe todos los tratamientos en períodos sucesivos. El orden en el cual reciben cada tratamiento se determina aleatoriamente.*
- *Diseño factorial: dos o más tratamientos son evaluados separadamente y en combinación respecto a un control. Por ejemplo, para evaluar el efecto del fármaco A y el fármaco B en el tratamiento del dolor, los participantes recibirán solo el fármaco A, solo el fármaco B, una combinación del fármaco A y B, o placebo.*
- *Ensayos controlados aleatorizados en conglomerados ("clusters"): la asignación al tratamiento es aleatorizada a grupos de participantes (ejemplo. familias) en lugar de participantes individuales.*

Hay un creciente interés en los diseños adaptables que se definen como el uso de datos acumulativos para decidir cómo modificar aspectos del ensayo clínico a medida que avanza, sin debilitar la validez e integridad del ensayo clínico. Ejemplos de adaptaciones potenciales incluyen: interrupción prematura del ensayo clínico, modificación de la razón de aleatorización, re-estimación del tamaño de la muestra, y cambios en los criterios de elegibilidad. Los diseños adaptables más válidos son aquellos donde las adaptaciones son hechas según reglas pre-establecidas perfectamente documentadas en el protocolo.

5 ESTABLECIMIENTO SANITARIO

Aquí se describe el establecimiento donde se realizará el ensayo clínico y los requisitos específicos con los que cuenta.

El protocolo debe detallar:

- *Si es un estudio en un solo centro o es multicéntrico*
- *Si hay requisitos especiales para conducir el ensayo clínico*
- *Si hay diferentes 'tipos' de sitios (ejemplo: sitios que reclutan, que tratan, que hacen el seguimiento, etc.) y cuáles son los requisitos para cada tipo*
- *Dónde se puede consultar la lista de los centros*

6 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

Aquí se define la población a estudiar

Se deben entregar definiciones precisas de cuales participantes son elegibles para el ensayo. Los criterios de inclusión definen la población a estudiar y definen el grado de generalización que alcanzarán los resultados. Los criterios de exclusión se basan en consideraciones de seguridad u otros riesgos para el participante.

La selección de los criterios afectará el reclutamiento y los abandonos durante el ensayo, así como su capacidad de generalización

6.1 Criterios de inclusión

- *Pacientes capaces de dar consentimiento informado (o su representante legal),*
- *género*
- *edad*
- *parámetros clínicos, el cumplimiento de cada parámetro deberá ser documentado*

6.2 Criterios de Exclusión

Mujeres y hombres en edad reproductiva pueden estar dispuestos a usar un método contraceptivo altamente eficaz (método hormonal o de barrera). Se consideran altamente efectivos aquellos métodos contraceptivos que, habiendo sido utilizados correctamente, tienen una tasa de fracaso inferior a 1% por año. Ellos incluyen:

- *productos hormonales combinados (estrógenos y progestágenos) asociados a inhibición de la ovulación:*
 - o oral*
 - o intravaginal*
 - o transdérmico*
- *producto con progestágeno sólo*
 - o oral*
 - o inyectable*
 - o implante*
- *dispositivo intrauterino (DIU)*
- *oclusión tubaria bilateral*

- *pareja vasectomizada*

7 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Aquí se debe detallar clara y concisamente el programa de visitas, el proceso de ingreso al ensayo clínico, las intervenciones previstas, y las evaluaciones a realizar en los participantes

Se debe indicar donde se realizarán los procedimientos y cuando se entregarán los resultados de exámenes practicados, especialmente si están alterados, etc.

7.1 Reclutamiento

Aquí se describe cómo los pacientes son identificados y reclutados

Esta sección debe dar detalles sobre el proceso de chequeo de elegibilidad de los pacientes, incluyendo la información que se recogerá sobre aquellos que no resultan elegibles.

La información anonimizada de los participantes que no resultaron elegibles incluye:

- *edad,*
- *género,*
- *la razón de no elegibilidad para participar, o si eran elegibles pero declinaron participar*

7.1.1 Identificación de pacientes elegibles

El protocolo debe describir:

- *quien identificará los posibles participantes*
- *qué recursos se usarán*
- *¿se revisará información personal o sensible de pacientes? En caso afirmativo lo deberá revisar personal autorizado*
- *¿se reclutarán pacientes a través de publicidad, “posters”, volantes, avisos o sitios web?*
- *las disposiciones de derivación en caso de que la identificación la haga otro equipo*
- *deberá quedar claro quien confirmará la elegibilidad (idealmente el investigador).*

7.1.2 Chequeo de elegibilidad (“screening”)

Aquí hay que listar los requisitos de elegibilidad tales como exámenes de laboratorio, tests diagnósticos necesarios para confirmar el cumplimiento de los criterios de inclusión o exclusión. Ejemplos:

- *ECG*
- *Tests de laboratorio bioquímicos*
- *biopsias o muestras*
- *imágenes (escáneres, resonancia magnética)*

Todas las evaluaciones y procedimientos realizados como parte de los cuidados de rutina que serán usados para chequear la elegibilidad requerirán plazos definidos (ejemplo. Imagen de rayos X

tomada en los últimos 6 meses). Especificar el plazo máximo permitido entre el chequeo de elegibilidad y el reclutamiento (cuando aplique).

El protocolo debe detallar los pagos previstos a los participantes; por ejemplo: reembolso de gastos de transporte para cumplir con visitas extras exigidas por el protocolo.

7.2 Consentimiento informado

El Investigador Principal (IP) asume la total responsabilidad en la obtención del consentimiento informado de los participantes en su centro y debe asegurarse de que cualquier persona a quien se delega alguna parte del proceso está debidamente autorizada, capacitada y es competente para llevarla a cabo en acuerdo con el protocolo, los principios de BPC (GCP) y la Declaración de Helsinki.

El consentimiento informado debe obtenerse antes de realizar cualquier procedimiento dispuesto en el protocolo que no sea considerado como parte de la práctica médica habitual (incluyendo la recolección de datos personales de identificación del participante, a menos que el CEC lo haya aprobado expresamente).

El IP asume la responsabilidad de asegurarse que todo participante vulnerable está protegido y dispuesto a participar voluntariamente en un ambiente libre de coerción o influencia indebida.

En caso de que se prevea que una proporción de los participantes no pueda leer o escribir, requiera un traductor o tenga una insuficiencia cognitiva, se deberán emplear métodos alternativos apropiados para obtener el consentimiento informado. Esto puede incluir la presencia de un testigo que firme en nombre del participante (en el caso de problemas de lectura y escritura), o proveer Hojas de Información al Participante en otras lenguas o en un formato fácilmente entendible por los participantes en cuestión (en el caso de menores o insuficiencia cognitiva).

El protocolo debe especificar qué disposiciones el Patrocinador considera apropiadas en el(los) centro(s) para apoyar el proceso de consentimiento informado de estos participantes. Por ejemplos: ¿son aceptables traducciones telefónicas?; si se entregarán traducciones escritas, ¿serán estas provistas por el Patrocinador o traducidas localmente? y ¿qué disposiciones están previstas para confirmar la exactitud de la traducción? Ejemplo: retro-traducción; si el familiar/tutor legal será quien consienta en nombre de un menor, ¿qué tipo de relación es aceptable entre este y el menor?

El protocolo debe describir el proceso que incluye:

- una discusión entre el participante potencial o su representante legal y una persona con conocimiento detallado del protocolo
- el uso de material escrito (ejemplo: hoja de información y documento de consentimiento informado) debe ser aprobado por el CEC y adherir a las BPC, a los requisitos locales legales y regulatorios
- la posibilidad de los participantes de hacer preguntas
- la evaluación de capacidad. Para que el consentimiento informado sea ético y válido ante la ley, los participantes deben ser capaces de dar su consentimiento por sí mismos. Una persona capaz debe:
 - o entender el propósito y la naturaleza de la investigación
 - o entender qué es lo que la investigación involucra, sus beneficios (o ausencia de ellos), riesgos e inconvenientes
 - o entender las alternativas de participar
 - o ser capaz de retener información el tiempo suficiente para tomar una decisión efectiva

- o ser capaz de tomar decisiones libremente*
- o entender cómo sus intereses serán protegidos*

Consideraciones especiales y específicas: Se propone que el equipo investigador lo consulte con el Comité Ético Científico correspondiente.

7.2.1 Disposiciones adicionales al consentimiento informado en el caso de uso de datos o de especímenes biológicos en estudios complementarios, cuando aplique

En el caso de haber estudios complementarios, el protocolo debe estipular:

- *Si los datos o especímenes biológicos serán almacenados.*
- *Qué opciones se les ofrecerán a los participantes respecto a su participación en estos estudios:*
 - o Si su participación es requerida o si pueden excluirse de dicho estudio*
 - o Si consentirán a un protocolo específico*
 - o Si consentirán para el uso en investigaciones futuras no relacionadas con su patología o condición clínica*
 - o si serán contactados posteriormente por los investigadores con el fin de informarlos y solicitarles consentimiento*

7.3 Esquema de aleatorización

Aquí se provee información del proceso de asignación de los tratamientos en estudio a los participantes. La descripción debe ser detallada de manera que sea teóricamente posible reproducir el proceso completo.

El protocolo debe describir:

- *El método de aleatorización. Ejemplos:*
 - o aleatorización simple, basada en una razón constante (ejemplo:1:1) análogo a lanzar una moneda al aire.*
 - o aleatorización restringida, que incluye cualquier método que no sea aleatorización simple:*
 - o aleatorización en bloques*
 - o aleatorización de moneda sesgada*
 - o aleatorización estratificada*
- *si la razón no es 1 :1, explicar el por qué*
- *si la razón de aleatorización se modificará adaptándose en el tiempo, se debe dar una explicación breve y desarrollar el punto en la sección de “análisis intermediarios”*
- *si se aplicará el método de Minimización, fundamentarlo. El método de Minimización garantiza una distribución similar entre los grupos respecto a factores seleccionados de los pacientes. El primer participante es efectivamente aleatorizado; de ahí en adelante los siguientes participantes son asignados de manera tal que se minimice el desequilibrio de los factores seleccionados hasta ese momento.*

Los detalles finos del esquema de aleatorización restringida (incluyendo el de minimización) no deben incluirse en el protocolo, pues el conocimiento de estos detalles puede afectar el objetivo de la

aleatorización ya que puede permitir descifrar la secuencia de asignación. Esta información puede incluirse en otro documento con acceso restringido.

7.3.1 Método de implementación de la secuencia de asignación

Aquí se describe cómo se llevará a cabo la asignación de los tratamientos.

El éxito de la aleatorización depende de 2 aspectos interrelacionados:

- 1) La generación de una secuencia de asignación impredecible, y*
- 2) El ocultamiento de la secuencia hasta que la asignación se materializa irreversiblemente.*

El protocolo debe describir:

- *el sistema utilizado; ejemplo: un sistema de aleatorización y asignación de tratamiento accesible por la red o un paquete de sobres sellados*
- *quien accederá en cada centro*
- *cómo se documentará cada asignación; por ejemplo: el sistema proveerá una confirmación inmediata por mensajería electrónica*
- *quien más recibirá una copia del número de aleatorización o la asignación.*
- *Cómo se accederá a los códigos de aleatorización en horarios fuera de oficina*

7.4 Ciego o enmascaramiento

Aquí se describe en detalle el proceso de enmascaramiento o ciego instaurado para evitar el sesgo. Si no se usará el enmascaramiento, ello se debe justificar.

El protocolo debe describir:

- *Quien estará ciego a los grupos de intervención, incluyendo:*
 - o *los participantes*
 - o *el equipo de salud*
 - o *los evaluadores de los resultados*

La descripción debe ser completa. Terminologías ambiguas como “ciego simple” o “doble ciego” no deben ser utilizadas. (Ver capítulo Etapa de concepción).

- *la comparabilidad de las intervenciones enmascaradas, ejemplo: similares en apariencia, uso de sabores específicos para enmascarar el gusto*
- *el momento del desenmascaramiento de todos los participantes al final del ensayo (por ejemplo: después que la base de datos ha sido congelada y bloqueado su acceso)*
- *las estrategias previstas para reducir el desenmascaramiento potencial, tales como pruebas previas de validación.*
- *Cuando el ciego de los participantes y el personal médico es imposible por razones atendibles (imposibilidad material de conseguir el enmascaramiento), se debe implementar el ciego de los evaluadores de los resultados.*

7.5 Desenmascaramiento o ruptura del ciego

Aquí se describe claramente las condiciones y procedimientos del desenmascaramiento no programado.

El código del ciego solo puede ser abierto por razones médicas o de seguridad válidas; por ejemplo: en el caso de un evento adverso severo, cuando el investigador o el equipo médico a cargo del paciente en ese momento necesita saber qué está recibiendo el paciente para poder tratarlo adecuadamente. Si fuese posible, los miembros del equipo de investigación deben continuar ciegos.

El protocolo debe estipular:

- *La solicitud de apertura del ciego debe ser formalizada por el investigador*
- *El investigador documenta la apertura del ciego y las razones para hacerlo en el FCD (CRF), en el archivo del centro y en la ficha médica.*
- *El investigador notificará al Patrocinador de la apertura del código (idealmente antes de hacerlo)*

7.6 Datos de línea de base

Aquí se describen los datos de línea de base que deben ser recogidos (solo los datos predefinidos para análisis).

Para seleccionarlos se debe considerar:

- *La relevancia de cada variable. No incluir variables solo porque siempre se recogen*
- *Agregar detalles si es necesario; por ejemplo: si se tomarán 3 mediciones de un parámetro las que serán promediadas*
- *Si un procedimiento difiere de la práctica habitual, se debe describir. Por ejemplo: si en lugar de tomar un ECG de 6 derivaciones se tomará uno de 12*
- *Es una transgresión a las normas legales recoger información irrelevante o excesiva para el propósito del estudio.*

7.7 Evaluaciones del ensayo

El protocolo debe describir:

- *Todos los procedimientos y evaluaciones, incluyendo los que son práctica habitual*
- *El momento de las evaluaciones debe ser descrito y detallado para cada visita al centro*
- *Un ejemplo sería: las siguientes informaciones serán registradas mensualmente durante los 12 primeros meses y posteriormente cada 3 meses:*
 - o *Anamnesis y examen físico*
 - o *Evaluación de la toxicidad en el intervalo previo*
 - o *Peso corporal*
 - o *Hemograma*
 - o *Análisis bioquímico de rutina*
 - o *Radiografía de tórax*
 - o *Otros.*
- *Si hay períodos de marcha blanca o períodos de des-impregnación (“washout”)*
- *Cómo se verificará la adherencia al tratamiento*
- *Las evaluaciones requeridas al final del estudio*
- *Los métodos y el calendario para evaluar los parámetros de eficacia. Ejemplo:*
 - o *Valores o “scores” que determinarán el éxito o fracaso y cómo se evaluarán*
 - o *Sobrevida ejemplo: se evaluará desde la fecha de aleatorización y se registrarán todas las muertes por cualquier causa. La causa de muerte se registrará en todas las instancias*
 - o *Evaluación de calidad de vida, cuando se requiera*

7.8 Evaluaciones de seguimiento a largo plazo

Se debe describir si los pacientes serán monitoreados por períodos largos después que haya terminado la fase de tratamiento activo:

- *La frecuencia de visitas de seguimiento*
- *Duración del período de seguimiento*
- *Evaluaciones que se realizarán*
- *Estrategias de retención*
- *Cómo serán codificados los pacientes ‘perdidos de vista’*
- *Medidas a tomar para obtener la información de visitas o recolección de datos perdidos.*
- *Qué información sobre el resultado principal se recogerá de los pacientes que no adhirieron al protocolo*

El protocolo debe buscar un equilibrio entre: alcanzar un seguimiento suficientemente largo de un resultado clínicamente relevante y un seguimiento no demasiado largo, para evitar la aparición de datos faltantes que dificultan mucho el análisis e interpretación de los resultados.

7.9 Criterios de retiro del ensayo clínico

El médico responsable tiene siempre la atribución de retirar al paciente del estudio por razones médicas fundamentadas, sean ellas reacciones adversas o nuevas informaciones adquiridas sobre el fármaco en estudio.

El protocolo debe:

- *Describir bajo qué circunstancias y cómo los pacientes serán retirados del estudio, incluyendo la interrupción del fármaco y el seguimiento que se hará antes de retirarlo definitivamente del ensayo clínico.*
- *Describir cómo se documentará el retiro (razones e informaciones que se recogerán y cuándo)*
- *Estipular bajo qué circunstancias el ensayo clínico podría declararse “terminado anticipadamente”.*

7.10 Almacenamiento y análisis de muestras

El protocolo debe describir el procedimiento para tratar muestras biológicas:

- *Los criterios para la recolección, análisis, almacenamiento y destrucción de muestras biológicas*
- *Las disposiciones para la recolección de muestras*
 - o *Tipo de muestra; por ejemplos: sangre total, plasma, suero, saliva, orina, deposiciones, biopsia de tejido fresco, bloque de tejido en parafina*
 - o *volumen de la(s) muestra(s) a recolectar*
- *Las disposiciones para el análisis de muestras*
 - o *Serán analizadas localmente o en un laboratorio central*
 - o *Cuanto demorarán en ser procesadas o enviadas*
 - o *Si serán transportadas a un laboratorio centralizado, quien será responsable*
 - o *Qué ocurrirá con las muestras después de ser analizadas (almacenadas o destruidas)*
- *Las disposiciones para el almacenamiento de muestras*
 - o *Cuanto demorarán para ser colocadas en condiciones de almacenamiento*
 - o *Cuanto tiempo permanecerán almacenadas y qué se hará con ellas después (destrucción)*
- *Las disposiciones para la destrucción de muestras*
 - o *¿Serán destruidas las muestras después del análisis o habrá un periodo de almacenamiento?*
 - o *¿Cómo serán destruidas?*
 - o *¿Cómo se documentará la destrucción?*

7.11 Finalización del ensayo clínico

El Patrocinador debe informar a la autoridad competente (ISP). El investigador debe notificar al CEC que supervisa el estudio y al Director del Establecimiento que lo autorizó.

Toda la documentación debe archivar y los archivos almacenarse durante el período recomendado por las BPC, de manera de poder ser consultados ante una eventual auditoría del Patrocinador o una inspección de las Autoridades Regulatorias.

8 FÁRMACOS DEL ESTUDIO

De acuerdo con la normativa vigente, un producto en investigación es un producto farmacéutico que no tiene registro sanitario y cuyo uso está autorizado con fines de investigación, o un placebo usado como comparador, o un producto ya registrado que será administrado de una manera o en otra indicación distinta a la registrada.

8.1 Nombre y descripción del fármaco en investigación

El protocolo debe especificar:

- *Si el ensayo clínico usa un producto registrado, se debe indicar el nombre genérico, a menos que se vaya a usar una marca específica (por ejemplo: cuando es proporcionada por el fabricante)*
- *Una descripción del fármaco proporcional a su grado de desarrollo (por ejemplo: para un producto registrado se puede hacer referencia a las especificaciones de uso registradas; para un producto en fase III dar más informaciones y hacer referencia al Brochure)*

8.2 Estatus legal del fármaco

El protocolo debe dar detalles sobre si el fármaco está registrado en otros países y sus indicaciones autorizadas en dichos países. Si no está registrado localmente debe llevar una etiqueta: 'Producto usado para fines de investigación. Prescrito por el Investigador autorizado, sólo en pacientes que participan en el protocolo de investigación'

8.3 Almacenamiento y suministro

Aquí se describen los procedimientos de transporte, recepción, distribución, retorno, y destrucción de los productos del estudio, incluso el placebo.

El protocolo debe incluir:

- *detalles del suministro, incluyendo si es administrado en forma gratuita por el fabricante o es parte del "stock" del hospital*
- *algún procedimiento especial; por ejemplo: cadena de frío para vacunas*
- *cómo deben almacenarse*

- *quien hará el suministro (farmacia) y cómo (por ejemplo: comprimidos entregados directamente al paciente o partes para ser re-constituídos fuera de la farmacia por el equipo tratante)*
- *instrucciones de almacenamiento una vez dispensado (ejemplo: en refrigerador a ##°C y usar dentro de 24 horas después de abierto)*
- *detalles de contabilidad y destrucción/retorno*
- *Disposiciones para suministro post finalización del estudio*

En el caso de estudios muticéntricos donde el detalle del suministro puede variar, solo detallar los aspectos comunes a todos los centros.

8.4 Preparación y etiquetado del(los) fármaco(s) del ensayo clínico

El protocolo debe incluir:

- *La presentación de los fármacos incluyendo placebos, si fueran usados*
- *Aspectos técnicos, si aplican (por ejemplo: si el producto se administra en una jeringa y viene en polvo que necesita reconstitución, debe describirse cómo hacerlo)*
- *Detalles del embalaje y etiquetado*

8.5 Posología

La posología para cada producto debe incluir

- *Descripción y justificación de la vía de administración: oral, intravenosa, etc.*
- *frecuencia de administración*
- *si el fármaco es una infusión, es importante detallar el tiempo que tomará la infusión; por ejemplo: "5 mg/kg (hasta un máximo de 250 mg) infundidos en 8 horas"*
- *dosis máxima permitida en cada administración*
- *duración máxima del tratamiento. El tiempo total que un paciente puede recibir el fármaco en estudio. Este no es necesariamente el tiempo de participación del paciente en el ensayo clínico*

8.6 Modificación de la posología

El protocolo debe detallar:

- *si la posología debe ser modificada, por ejemplo, ante la ocurrencia de ciertos eventos adversos (especificar las modificaciones y eventos)*
- *las reglas para interrumpir la administración*
- *si la posología se modificará en función de resultados de laboratorio*
- *los procedimientos ante reacciones de toxicidad, cuando aplique*

8.7 Reacciones e interacciones conocidas con otras terapias

El protocolo debe:

- *hacer una referencia cruzada con la sección de reporte de seguridad, cuando aplique*
- *entregar una lista de las medicaciones concomitantes prohibidas*

8.8 Medicaciones concomitantes

El protocolo debe:

- *especificar los fármacos permitidos y no permitidos antes o durante el estudio*
- *considerar posibles interacciones.*

8.9 Restricciones del ensayo clínico

El protocolo debe especificar:

- *las contraindicaciones durante la fase activa del estudio, incluyendo requerimientos/restricciones alimentarias*
- *si se requiere el uso de contraceptivos y su duración.*

8.10 Evaluación de la adherencia al tratamiento

Aquí se deben definir los procedimientos para:

- *monitorear la adherencia (por ejemplo: observar cuando el paciente ingiere los comprimidos y después examinar la cavidad bucal; solicitar a los pacientes que llenen un carnet diario; solicitar la devolución del medicamento sobrante en cada visita)*
- *registrar la información de la adherencia del paciente*
- *definir cuándo la falta de adherencia persistente motivará el retiro del paciente del ensayo clínico; por ejemplo: porcentaje aceptable de no adherencia es <80% (esto puede incluir también no adherencia a los procedimientos del ensayo clínico, como no cumplir con los intervalos entre las visitas, no asistencia a las visitas, rechazo para someterse a procedimientos específicos del protocolo)*
- *seguimiento de pacientes no adherentes*
- *mejorar la adherencia - idealmente deben ser estrategias que pueden ser fácilmente implementadas de manera tal que puedan luego ser aplicarse en la vida real*

9 FARMACOVIGILANCIA**9.1 Definiciones**

Término	Definición
Evento Adverso (EA)	Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de investigación a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con ese

	tratamiento.
Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	<p>Toda respuesta nociva y no intencional observada en un paciente o sujeto de investigación que recibe un producto farmacéutico en investigación, con cualquier dosis.</p> <p>La frase "respuesta a un producto farmacéutico en investigación" significa que una relación causal entre el fármaco del estudio y el EA es al menos una probabilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.</p> <p>Todos los casos, reputados por el profesional médico o por el Patrocinador como razonablemente sospechosos de estar relacionados con el fármaco del estudio, califican como reacciones adversas.</p>
Evento Adverso Serio (EAS)	<p>Un Evento Adverso Serio es una ocurrencia médica desfavorable que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • resulta en muerte • pone en riesgo la vida • requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente • resulta en incapacidad/invalidez persistente o significativa • resulta en una anomalía congénita detectada en el feto o recién nacido de una madre que era sujeto de investigación.
Reacción Adversa Medicamentosa Seria e Inesperada (RAMSI)	<p>Una reacción adversa seria cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información disponible sobre el producto. Por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en el caso de un producto registrado, el inserto de empaque / resumen aprobado de las características del producto • en el caso de un producto en investigación, en el <i>Brochure</i> del Investigador del producto en cuestión

NB: para evitar confusiones o malinterpretaciones con la diferencia entre los términos "serio" y "severo", nótese que "severo" se usa para describir la intensidad de un evento, el que puede tener una significación médica menor. "Serio" es la definición regulatoria.

9.2 Documentación y reporte de EAS y RAMSI

El protocolo debe estipular claramente los tiempos en que los EA, RAM, EASs y RAMSI serán documentadas y reportadas. Normalmente se usan los siguientes tiempos:

- *Para EA / EAS – a partir de la obtención del consentimiento informado*
- *Para RAM RAMSI – a partir de la primera dosis del fármaco en estudio*

El plazo en que la exigencia de documentación / reporte termina depende de los requisitos regulatorios, el diseño del estudio, etc. Se pueden considerar los siguientes factores:

- *Para las RAMSI, depende de la información farmacocinética disponible sobre cuánto tiempo permanece el producto activo en el organismo, si atraviesa la barrera placentaria (cuando sea relevante), si existe un efecto acumulativo, si se conocen efectos a largo plazo (ejemplo: procesos malignos secundarios que requieran monitoreo activo). No es aceptable decir sólo que se monitorearán activamente los EAS durante 30 días post tratamiento, sin justificarlo.*
- *Después de cumplido el período de monitoreo (cuando el participante ha terminado el tratamiento y el periodo de monitoreo ha finalizado) los investigadores están aún obligados a reportar cualquier RAMS o RAMI del que tengan conocimiento.*
- *Los períodos de reporte de EAS y RAMSI deben ser iguales en los dos o más grupos de un ensayo aleatorizado, para evitar introducir sesgos.*

En todos los casos los EAS deben ser reportados al Patrocinador, aunque es aceptable especificar que algunos EAS no necesitan reporte inmediato; ejemplo: ensayos donde se usa un fármaco con un perfil de seguridad bien conocido.

9.3 Notificación de muertes

El protocolo debe estipular:

- *Que el investigador principal notificará las muertes (esperadas o inesperadas) al patrocinador. Posibles redacciones serían:*
 - o *“Todas las muertes serán notificadas al patrocinador independientemente de su asociación con la progresión de la enfermedad, con el producto en estudio o con otro evento independiente”. Esta frase debe usarse en ensayos de Fase I / Primera vez en Humanos.*
 - o *“Sólo muertes consideradas como causadas por el producto en estudio serán notificadas al patrocinador. La notificación será inmediata”.*
 - o *“Todas las muertes, incluyendo las muertes consideradas no relacionadas con el producto en estudio, en el caso de que ocurran de manera inesperada, serán notificadas al Patrocinador”.*

El protocolo debe especificar los plazos de las notificaciones.

10 MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y ANÁLISIS DE DATOS

Esta Sección debe ser escrita por el bioestadístico.

Los siguientes sub-títulos son sugerencias. Sin embargo, si un Plan de Análisis Estadístico será redactado separadamente, hay que indicarlo aquí y condensar los aspectos más relevantes a continuación.

10.1 Cálculo del tamaño de la muestra

Aquí se debe describir cómo se calculó el número planeado de participantes.

Esta Sección debe detallar los métodos usados para determinar el tamaño de la muestra, se debe hacer referencias a tablas o al paquete estadístico usado para ello. La información debe ser suficiente para que se pueda reproducir el cálculo.

El cálculo del tamaño de la muestra está basado en el resultado principal. No obstante, puede ser útil calcular el tamaño de muestra para otros resultados que también son importantes pues puede valer la pena aumentar un poco el tamaño de la muestra final para tener un poder estadístico razonable respecto a otro resultado relevante.

Si el tamaño de la muestra no es derivado de un cálculo del poder estadístico esto debe ser claramente estipulado y se debe justificar el tamaño de muestra escogido (ejemplo: estudio piloto de naturaleza exploratoria; consideraciones pragmáticas en ensayos sobre enfermedades raras).

El cálculo formal del tamaño de la muestra requiere típicamente de la definición previa del poder estadístico que se quiere alcanzar y de los siguientes valores con su correspondiente justificación:

- *El Efecto del Tratamiento: Este es el mínimo tamaño de efecto que sería de interés clínico para los médicos que tratan esta patología – justificarlo con referencias de revisiones sistemáticas, efectos observados con los tratamientos habituales, o argumentos clínicos.*
- *Hipótesis nula: será diferente si el estudio es de superioridad, equivalencia, no inferioridad.*
- *Nivel de significación: determinar el riesgo considerado aceptable de concluir que el tratamiento es efectivo, cuando en realidad es inefectivo.*
- *Cuando el resultado principal es una variable continua se debe estimar su desviación estándar; indicar si se usaron estudios previos o datos de la literatura para estimar este parámetro, anotando las respectivas referencias bibliográficas.*
- *Indicar si se planean uno o más análisis intermedios y cómo ello impacta el cálculo del tamaño de muestra (normalmente, debe aumentar el tamaño).*

10.2 Tasa de reclutamiento programada

Se deben entregar estimaciones realistas de la tasa de reclutamiento y de la duración total hasta completar este, en concordancia con el tamaño muestral calculado. Esta sección puede también contener el número de centros y su contribución al reclutamiento, la tasa esperada de aceptación del consentimiento informado y la tasa de fracaso en la verificación de elegibilidad.

10.3 Plan de Análisis Estadístico

Describir el Plan de Análisis, salvo en los aspectos que deben mantenerse reservados (bloques de aleatorización, código para apertura del ciego, etc.)

10.3.1 Resumen de datos de línea de base y flujo de los pacientes

- *Listar las variables que se usarán para evaluar la comparabilidad de los grupos aleatorizados, incluyendo para cada factor una definición, las reglas, referencias o programas para el cálculo de valores derivados, qué forma tomarán para su análisis (ejemplo: continua, categórica, ordinal) y como serán reportadas (ejemplo: medias, desvíos estándar, medianas, proporciones)*
- *planes para completar el diagrama de flujo de Consort (<http://www.consort-statement.org/>)*

10.3.2 Análisis del resultado principal

Delinear el plan del análisis estadístico del resultado principal, incluyendo:

- *las medidas de resumen que se notificarán*
- *el test de análisis (considerando la forma de los datos, los supuestos que el test conlleva y la estructura de los datos (ejemplo: [no pareados](#), [pareados](#), en “[cluster](#)”, etc.)*
- *los planes para manejar en el análisis: comparaciones múltiples, datos faltantes, sujetos no adherentes, datos espurios y sujetos que abandonaron el estudio*
- *planes para realizar análisis de subgrupos predefinidos*
- *declaración respecto al uso del análisis en “intención de tratar” (“ITT analysis”)*

10.3.3 Análisis de resultados secundarios

Indicar los planes del análisis estadístico de cada resultado secundario. En general, puede que los tests de hipótesis no apliquen, si el estudio no fue planeado con poder estadístico para verificar estas hipótesis, por lo que es recomendable el cálculo de intervalos de confianza. Los análisis secundarios deben ser considerados como generadores de hipótesis en lugar de fuentes de conclusiones sólidas.

10.4 Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos exploran la existencia de variabilidad del efecto del tratamiento entre subcategorías de participantes del estudio. Estos sub-análisis pueden ser interesantes para el manejo clínico de los pacientes, por lo que un número restringido de estos análisis puede ser apropiado.

10.5 Análisis ajustado

Aquí se describen los análisis ajustados que puedan ser útiles en presencia de desequilibrios entre los grupos aleatorizados (ejemplo: desequilibrios aleatorios entre grupos en estudios de pequeño tamaño muestral, posible efecto de una variable conocida del pronóstico).

El protocolo debe estipular:

- *Si existe la intención de realizar o considerar análisis ajustados*
- *Las variables conocidas de ajuste. Si no está claro cuales pueden ser, definir los criterios de selección*
- *Cómo se manejarán las variables continuas*
- *Si se planean análisis ajustados y no ajustados, definir cuál es el análisis principal*

10.6 Análisis intermediario y criterios para la interrupción anticipada del estudio

El protocolo debe describir:

- *Los planes para los análisis intermedios, incluso si son realizados por requerimiento de un órgano supervisor (ejemplo: Comité de Monitoreo de los Datos)*
- *Los métodos estadísticos que se aplicarán*
- *Quién realizará los análisis*

- *Los criterios de decisión—estadísticos u otros—que se adoptarán para juzgar los resultados intermedios como parte de la guía para la interrupción anticipada del estudio u otras adaptaciones.*
- *Quién tendrá acceso a los datos mientras el ensayo está en curso y si permanecerán ciegos (cuando aplique)*
- *Quién tiene la autoridad final para interrumpir o modificar el ensayo clínico. Ejemplos: el investigador, la Junta Directiva del estudio, el patrocinador*
- *Las reglas para la interrupción*
 - o *Los criterios para interrumpir el ensayo basados en el daño son diferentes de aquellos basados en el beneficio y pueden no emplear un criterio estadístico formal*
 - o *La interrupción por futilidad ocurre en instancias donde, si el estudio continuara, es improbable que se observe un efecto importante (esto es, las probabilidades de rechazar la hipótesis nula son bajas)*
- *Si se aplicarán análisis intermedios para realizar otras adaptaciones, tales como re-estimación del tamaño muestral, alteración de la proporción de participantes asignados a cada grupo de estudio, o cambios a los criterios de elegibilidad.*

10.7 Poblaciones para análisis

El protocolo debe describir:

- *Las poblaciones que serán objeto de análisis – en el análisis principal y en los análisis secundarios. Ejemplos:*
 - o *Población aleatorizada: todos los sujetos que fueron aleatorizados independientemente de si recibieron los fármacos en estudio o no*
 - o *Población de sujetos tratados: todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis de los fármacos en estudio*
 - o *Población adherente al protocolo: todos los sujetos aleatorizados que fueron expuestos a los fármacos en estudio y a los procesos exigidos por el protocolo*
- *Si los participantes incluidos en el análisis serán diferentes según el resultado analizado. Ejemplo: el análisis de los daños (eventos adversos) se restringe a los participantes que recibieron la intervención, de manera que la ausencia u ocurrencia de un daño no se atribuya a un tratamiento que nunca se administró.*

Lo anterior, para evitar:

- *El sesgo de selección para el estudio. El análisis de la “población aleatorizada” retiene los participantes en el grupo al cual fueron asignados*
- *El sesgo de abandono/retiro del estudio. El análisis de los resultados de todos los participantes, independientemente de su adherencia al protocolo.*

Estas dos condiciones (esto es, todos los participantes, tal como fueron aleatorizados) define el análisis en “intención de tratar”, el cual es ampliamente recomendado como estrategia de análisis preferida.

10.8 Procedimiento(s) para tratar datos faltantes o espurios

El protocolo debe describir:

- *las estrategias para maximizar el seguimiento y evitar datos faltantes*
- *cómo se registrarán las razones de los datos faltantes*
- *cómo se manejarán los datos faltantes durante el análisis, así como los métodos detallados para imputar (estimar) los valores de resultados faltantes. Los métodos de imputación múltiple son más complejos pero preferibles a los métodos de imputación simple (ejemplos: última observación extendida; línea de base repetida), ya que estas últimas introducen mucho sesgo y producen intervalos de confianza angostos. Se recomienda hacer análisis de sensibilidad utilizando diferentes métodos de imputación para evaluar la robustez de los resultados del ensayo clínico.*

10.9 Otras consideraciones estadísticas.

El protocolo debe describir:

- *procedimientos para notificar los desvíos del plan estadístico original*
- *cualquier otra consideración estadística. Ejemplo: requisitos para un plan de evaluación económica*

10.11 Evaluación económica

En el caso de planearse una evaluación económica se debe incluir en esta sección la manera en que será llevada a cabo.

NB: debe ser escrita por un experto en evaluaciones económicas

11 GESTIÓN DE LOS DATOS

11.1 Herramientas para recolección de datos e identificación de datos-fuente

Aquí se describen la recolección, el registro y el manejo de datos.

Datos-fuente

ICH E6 define los datos-fuente como "Toda información presente en registros originales y copias certificadas de los registros originales o hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades de un ensayo clínico necesarias para reconstruir y evaluar el ensayo. Los datos-fuente documentos-fuente (registros originales o copias certificadas)."

Documentos-fuente

ICH E6 define documentos-fuente como "Documentos originales, datos y registros (ejemplo : fichas médicas, registros clínicos, anotaciones de laboratorio, memos, diarios de evaluación de participantes, listas de verificación, registros de dispensación de farmacia, datos registrados por instrumentos automáticos, copias o transcripciones certificadas como exactas y completas, microfichas, negativos fotográficos, microfilm o medios magnéticos, radiografías"

Formularios de Captura de Datos (FCD)

El FCD es un formulario donde se registran los datos de los pacientes requeridos por el protocolo. Puede ser un documento impreso o electrónico. Los datos del FCD se usan en el análisis estadístico del estudio. El diseño de los FCD variará de un ensayo a otro, pero es esencial que el diseño asegure:

- *la adecuada recolección de los datos*
- *la mantención de una adecuada trazabilidad que permita demostrar la validez del ensayo (durante y después de terminado)*

11.2 Gestión de datos y mantención de registros

El protocolo debe:

- *describir cuál programa se usará para la entrada de datos (ejemplo: Access, MACRO)*
No es recomendable usar una planilla Excel.
- *entregar detalles de los métodos que se usarán para asegurar la validez y calidad de los datos (ejemplo: doble entrada, validación cruzada, etc.)*
- *describir cómo se almacenarán y respaldarán los datos de manera segura*
- *describir las disposiciones para anonimizar los datos*

11.3 Acceso a los datos

El acceso directo será concedido a representantes autorizados del Patrocinador, del establecimiento sanitario y de las autoridades regulatorias con el fin de realizar actividades de monitoreo, auditoría o inspecciones.

11.4 Archivo

El protocolo debe estipular:

- *que el archivo de la documentación será autorizado por el Patrocinador luego que se haya completado el informe final del estudio*
- *el lugar y duración de la mantención archivada de los siguientes registros:*
 - o *documentos esenciales*
 - o *la base de datos*
- *que los documentos esenciales se archivarán por un mínimo de 5 años desde el término del estudio*
- *que la destrucción de los documentos esenciales requerirá autorización del Patrocinador*

12 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y REGULATORIAS

12.1 Revisión y reportes del Comité Ético Científico (CEC)

El protocolo debe estipular que:

- *antes del inicio del ensayo clínico se solicitará la aprobación, por parte del CEC correspondiente, del formulario de consentimiento informado y otros documentos relevantes. Ejemplo: avisos y cartas de información a médicos generales*
- *las enmiendas importantes que requieren revisión del CEC no serán implementadas hasta que el CEC haya otorgado su opinión favorable*
- *toda la correspondencia con el CEC será guardada en el Archivo del Investigador*
- *un informe anual será sometido al CEC en los 30 días siguientes al aniversario de la aprobación del estudio y después anualmente hasta el término de este*
- *es responsabilidad del Investigador Principal redactar el informe*
- *el Investigador Principal notificará al CEC cuando el estudio haya finalizado*
- *si el estudio es interrumpido anticipadamente, el Investigador Principal notificará al CEC, informando sobre las razones*
- *en el año siguiente al término del estudio, el Investigador Principal someterá al CEC un informe final con los resultados, incluyendo publicaciones “in extenso” y “abstracts”*

12.2 Adherencia al protocolo

Aquí se debe demostrar cómo se manejará la adherencia al protocolo

Los desvíos al protocolo, no-adherencia o infracciones, son divergencias del protocolo aprobado.

El protocolo debe estipular que:

- *No se aceptan desvíos tales como: reclutar a un paciente que no cumple con los criterios de elegibilidad.*
- *Pueden ocurrir desvíos accidentales al protocolo. Ellos deben quedar debidamente documentados en los formularios “ad hoc” y notificados inmediatamente al Investigador y al Patrocinador.*
- *No son aceptables los desvíos recurrentes y deberán requerir acciones correctivas conforme a su gravedad.*

12.3 Notificación de Infracciones Serias a las BPC y/o al protocolo

Aquí se describe cómo serán manejadas las infracciones serias. Una “infracción seria” es aquella que puede tener un efecto significativo en:

- a) La integridad física, mental o la seguridad de los participantes; o*
- b) El valor científico del estudio*

El protocolo debe estipular que:

- *El patrocinador será notificado inmediatamente de cualquier caso donde aplique la definición indicada arriba.*
- *El patrocinador del ensayo clínico notificará a la autoridad competente, por escrito*

12.4 Protección de los datos personales y confidencialidad de los participantes

El protocolo debe estipular que todos los investigadores y el personal de los equipos de investigación cumplirán con las normativas legales que aplican en esta materia respecto a la recolección, almacenamiento, procesamiento y transmisión de datos de carácter personal.

El protocolo debe describir:

- *Los medios mediante los cuales la información personal de los participantes será recolectada y mantenida en seguridad. En general, esto involucra:*
 - o *la creación de datos codificados, despersonalizados, donde la información personal es reemplazada por una secuencia disociada de caracteres*
 - o *asegurarse de la mantención de los datos y del código que los vincula en lugares separados, usando archivos digitales encriptados en directorios protegidos con contraseña*
 - o *limitar el acceso a un número mínimo necesario de personas para el control de calidad, auditorías y análisis*
- *Cómo se preservará la confidencialidad de los datos cuando estos sean transmitidos a los patrocinadores y co-investigadores*
- *Cuánto tiempo se mantendrán almacenados los datos*
- *Quién es el custodio de los datos*

12.5 Intereses financieros y otros intereses conflictivos

Como mínimo, la declaración de intereses debe reflejar:

- *intereses de propiedad que pueden asociarse a productos, servicios o intervenciones utilizados en el estudio o que pueden afectar significativamente el estudio*
- *lazos comerciales que requieran ser declarados, incluyendo a los existentes con compañías farmacéuticas, tecnológicas, etc.*
- *conflictos potenciales no comerciales. Ejemplo: colaboraciones profesionales que puedan influir en una promoción académica.*

Al momento de la redacción del protocolo, no todos los centros/equipos pueden estar ya identificados. El protocolo debe indicar que esta información se recogerá y donde se documentará.

12.6 Indemnización

Aquí se deben describir las disposiciones sobre indemnización.

Las siguientes áreas deben ser abordadas en el protocolo:

1. *¿Qué disposiciones serán agenciadas en términos de seguro y/o indemnización para cubrir la responsabilidad legal del patrocinador en caso de que, en conexión con la conducción del ensayo clínico, ocurra un daño a los participantes?*
2. *¿Qué disposiciones serán agenciadas en términos de seguro y/o indemnización para cubrir la responsabilidad legal del patrocinador o empleador en caso de que el daño a los participantes ocurra en conexión con el diseño del ensayo clínico?*

3. *¿Qué disposiciones serán agenciadas en términos de seguro y/o indemnización para cubrir la responsabilidad legal de los investigadores/colaboradores en caso de daño a los participantes que ocurra en conexión con la conducción del ensayo clínico?*
4. *¿Existen disposiciones agenciadas por el patrocinador para el pago de compensaciones en el evento de un daño a los participantes cuando no hay responsabilidad legal comprometida?*

12.7 Acceso post ensayo

Aquí se describen los tratamientos o cuidados que el patrocinador continuará entregando a los participantes después que el ensayo haya terminado, incluyendo las disposiciones de su financiamiento.

La Declaración de Helsinki, actualizada en el año 2013, estipula que “Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso de obtención de su consentimiento informado.”

El protocolo debe describir las intervenciones, beneficios u otros tratamientos que el patrocinador continuará entregando a los participantes después que el ensayo haya finalizado. Debe entregar la justificación si no será financiado el acceso continuo al tratamiento del estudio.

12.8 Acceso a la base de datos final

El protocolo debe:

- *identificar las personas involucradas en el ensayo que tendrán acceso a la base de datos completa*
- *describir explícitamente cualquier restricción al acceso por los investigadores. Por ejemplo: en ensayos multicéntricos, sólo la Junta Directiva accederá la base de datos completa de manera tal de asegurar que los resultados generales no serán divulgados a centros individuales antes de su publicación*
- *estipular si el ensayo permitirá a investigadores de los centros acceder a la base de datos completa, si estos investigadores presentan una solicitud formal a la Junta Directiva describiendo sus planes*

13 POLÍTICA DE DIVULGACIÓN

Es altamente recomendable verificar la lista y la guía Consort antes de generar una publicación del ensayo, de manera de asegurarse que se cumplen los estándares requeridos para enviar un manuscrito a una revista de corriente principal, con revisión por pares. Ver en <http://www.consort-statement.org/>

El protocolo debe estipular:

- *quién es propietario de los datos generados en el ensayo*
- *que, al finalizar el ensayo, los datos serán analizados y tabulados en un Informe Final del Estudio predefinido*
- *dónde se podrá tener acceso al informe completo del estudio*

- *si todos los investigadores tendrán derecho a publicar alguna parte de los datos*
- *si hay plazos o requisitos de revisión para las publicaciones*
- *si hay organismos financiadores o que entregaron apoyo que deben ser reconocidos en las publicaciones y si tienen derechos de revisión y publicación sobre los datos del ensayo*
- *si hay planes para notificar a los participantes sobre los resultados del estudio, ya sea proveyendo la publicación o por otra vía como un boletín informativo, etc.*
- *si se pondrán a disposición públicamente: el protocolo del estudio, el informe final completo, los datos anonimizados individuales, y el código estadístico para generar los resultados y, en el caso afirmativo, dónde, los plazos y cualquier condición para acceder.*

14 REFERENCIAS

Listar la literatura y las informaciones relevantes al ensayo. El texto debe contener referencias cruzadas apropiadas a la lista.

15. ANEXOS

15.1 Anexo 1 – Responsabilidades y gestión del ensayo
(Para ensayos multicéntricos)

15.2 Registro de pacientes/ procedimiento de aleatorización

Entregar detalles del método: fono central/fax/email/dirección web que debe ser contactado para ingresar un paciente

15.3 Gestión de Datos

Quien es responsable de la Gestión de Datos, si fue subcontratada o está centralizada.

15.4 Preparación y aprobación de enmiendas

Quien es responsable, explicar el flujo de la tramitación.

15.5 Documentación requerida

Lista de la documentación local requerida antes de iniciar el ensayo en un centro (ejemplo: CV del equipo investigador, rangos de referencia del laboratorio, etc.)