

ANEXO nº 15

GUÍA PARA LA CORRECTA ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO o PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

GUÍA PARA LA CORRECTA ELABORACIÓN DE UN PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO o PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Nota aclaratoria: este documento no deberá estar redactado en Arial o Times New Roman, de mínimo 11 puntos, con un espaciado interlineal mínimo 1,5

Para cada apartado se indica el contenido mínimo indispensable en negro a modo de recomendación, en cursiva y entrecomillado el texto propuesto y en negrita aquello que no es aceptable.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

| | |
|------------------------|---|
| TÍTULO DEL ESTUDIO | |
| CÓDIGO DEL ESTUDIO | |
| PROMOTOR | |
| INVESTIGADOR PRINCIPAL | <i>dejar espacio en blanco para rellenar en cada centro</i> |
| CENTRO | <i>dejar espacio en blanco para rellenar en cada centro</i> |

INTRODUCCIÓN

(Debe contener la siguiente información)

La finalidad de la Introducción es suministrar al lector, suficientes antecedentes para que éste pueda comprender y evaluar los resultados del estudio sin necesidad de consultar publicaciones anteriores sobre el tema.

Se estructurará en cuatro apartados:

- Definición del problema u objeto de estudio:** Esta debe contestar *con concisión y claridad a las siguientes preguntas:*
 - ¿De qué problema se trata? (conciso)*
 - ¿En qué consiste el problema? (descripción)*
 - ¿Cómo y por qué se eligió el tema?*
 - ¿Por qué es importante el tema?*
- Revisión Bibliográfica.** *Revisaremos las publicaciones pertinentes para orientar al lector, preguntándonos sobre los siguientes aspectos:*
 - ¿Qué se sabe acerca del problema?*
 - ¿Qué tipo de estudios de investigación se ha realizado?*
 - ¿Qué prototipo de experimentos se han realizado?*
 - ¿Qué hipótesis de trabajo se han postulado?*
 - ¿Qué evidencia empírica se ha obtenido?*
- Justificación del estudio.** *Las razones para investigar sobre un tema pueden ser:*
 - Porque no hay una respuesta en la literatura a la pregunta planteada
 - Porque la respuesta que existe es comprometida o dudosa
 - Porque a expuesta existente no es aplicable en nuestro medio

Sin embargo es frecuente que lo que se quiere estudiar ya tenga respuesta. En estos casos el investigador debe justificar el interés en repetir el estudio en su entorno

4. Hipótesis y objetivos.

La **hipótesis** se plantea en forma de proposición que puedes ser comprobada o rechazada. Las hipótesis son fundamentales en los estudios experimentales y en los observacionales analíticos. En los estudios descriptivos (por ej. Serie de casos) las hipótesis no son necesarias, aunque se puede formular una hipótesis descriptiva sin pregunta.

- a. *¿Cuál o cuáles son nuestras hipótesis?*
- b. *¿Cuáles nos proponemos comprobar o verificar?*

Los **objetivos** describen las acciones que se realizarán para comprobar o rechazar la hipótesis. El objetivo general o principal del estudio debe traducir de manera simple cual es la pregunta principal debiendo estar de acuerdo con la hipótesis.

Los objetivos específicos o secundarios desarrollan y completan el objetivo general y deben ser claros concisos y realizables.

Se pueden comenzar las descripciones de los objetivos con verbos como: comparar, demostrar, determinar, aclarar, medir, etc. y se deben explicar de nuevo las variables que se van a medir para lograr el objetivo.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Debe darse suficiente información para que un colega competente pueda reproducir el mismo experimento.

1. **DISEÑO.**- Atendiendo a la temporalidad del estudio, puede ser: **Prospectivo** o **Retrospectivo** y según el tipo en: **Estudios observacionales**, incluidos los post-autorización: **Descriptivos** (Serie de casos, Corte transversal). **Analíticos** (Casos y controles, Cohortes, Corte transversal si tiene un grupo control). **Estudios Experimentales** (Ensayos Clínicos, Estudios de intervención comunitaria.) **Estudios de Concordancia y de Pruebas Diagnósticas** (Consistencia-intraobservador, interobservador, interprocesos, Conformidad-con patrón de oro-). **Otros estudios** (Estudios de eficiencia o de coste-efectividad y coste-beneficio, Meta-análisis, Artículo de revisión extensa sobre la bibliografía de un tema).
2. **POBLACIÓN DE ESTUDIO.**- Es el grupo del cual se obtendrán los pacientes tanto para la intervención como para el control, debiendo especificar:
 - a. Con qué tipo de sujetos realizaremos el experimento, enumerando las características especiales de la población.
 - b. Cuáles serán los **criterios de inclusión** (definen los sujetos que participan en el estudio) y **criterios de exclusión** (sujetos de estudio que deben ser excluidos para garantizar la factibilidad del estudio y la seguridad de los sujetos participantes)
 - c. Cuantos grupos tomaremos y subgrupos tomaremos
3. **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**- Se debe indicar el número total de sujetos que se prevé van a incluir y estando de acuerdo con el diseño escogido debe tener en cuenta parámetros estadísticos como:
 - a. la diferencia clínica mínima significativa que quiere determinarse entre los grupos de estudio.
 - b. errores que se van a permitir: **error tipo I o alfa** (posibilidad de decir que si hay diferencias cuando en realidad no las hay) o **error tipo II o beta** (posibilidad de decir que no hay diferencias cuando en realidad si las hay)
 - c. estimación de pérdida en el seguimiento.

4. **PROCEDIMIENTO o DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.-** Es la descripción de cómo realizaremos el estudio o experimento:

- a. Cuando y donde se realizará
- b. Duración y número de intervenciones y secuencia de las mismas (*Se debe indicar el número de visitas o la periodicidad de las mismas, especificando si la participación en el estudio conlleva la realización de más visitas y más pruebas de las que se realizarían si no participara*) , Separar claramente cuando aplique la fase de tratamiento de la fase de seguimiento.
- c. Explicar las exploraciones complementarias y actividades a realizar durante el estudio sin entrar en detalles excesivamente técnicos, reflejando claramente cuales forman parte de su seguimiento habitual y cuales se realizarán de forma extraordinaria por su participación en el estudio.
- d. Qué aparatos utilizaremos en el experimento
- e. Qué test, cuestionarios u otro tipo de instrumentos usaremos concretamente
- f. Describiremos la variable o variables experimentales que van a usar especificando:
 - i. Cuantas variables usaremos
 - ii. Cuantas variaciones o categorías usaremos de cada variable experimental
 - iii.Cuál o cuáles serán las variables dependientes y como mediremos o estimaremos sus variaciones
 - iv. Qué otro tipo de variables pueden afectar los resultados experimentales. Cuales controlaremos
- g. Incluir un calendario en forma de tabla las actividades a realizar (ej. obtención de muestra de sangre, exploración física, radiología etc.
- h. Cada intervención debe estar plenamente justificada desde el punto de vista médico con criterios científicos y respetar todas las normas éticas de investigación
- i. En los ensayos clínicos explicaremos qué fármaco/s se propone administrar, cuántos grupos de tratamiento hay, indicando las posibilidades que tiene el paciente de recibir el de estudio o el comparador si lo hubiera. Se explicará que el procedimiento de aleatorización o asignación a uno u otro grupo se realiza al azar (cuando proceda), especificando si se trata de un estudio ciego o doble ciego. Se debe explicitar si procede, la existencia de placebo y definirlo: forma farmacéutica (p. ejemplo, comprimido o cápsula) con el mismo aspecto que el fármaco x, pero que no contiene sustancia farmacológicamente activa y por tanto no se espera que tenga efecto.

5. **ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD**

- a. **Derecho a ser informado:** Cada participante **debe ser informado** con lenguaje adecuado a su edad y entendimiento de los principales aspectos del estudio mediante una **Hoja de información al Participante (HIP)** firmando una hoja de **Consentimiento Informado (CI)**, para su participación, presentados en documentos separados.
 - i. Cuando en el estudio se incluya menores o se trate de un estudio en pediatría, a la HIP/CI de los padres/tutores, deberá añadirse, teniendo en cuenta lo dispuesto en el nuevo RD, el consentimiento debe cumplir con lo dispuesto en el artículo 156 del Código Civil, en el cual se especifica que el documento de consentimiento informado de los padres será válido siempre

que vaya firmado por uno de ellos con el consentimiento expreso o tácito del otro que debe quedar suficientemente documentado

- a. **Participación voluntaria:** Debe quedar constancia que su participación en el estudio es totalmente voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria
- b. **Protección de datos:** El promotor y/o investigador se compromete a aceptar sus responsabilidades de confidencialidad, respetando la protección de los datos personales del sujeto de estudio, expresando claramente en el protocolo y en la hoja de información al participante, su compromiso de cumplir *la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. (adaptar a las recomendaciones de la guía de hoja de información –Anexo 10).*
- c. **Obtención y utilización de muestras biológicas:** En el caso de almacenamiento de muestras de ensayo clínico, una vez terminado el ensayo, para su uso posterior en investigación se deberá cumplir con los requisitos éticos y legales dispuestos en el RD 1716/2011. En este documento habrá que hacer mención a esta normativa e informar al paciente de los puntos que sean de aplicación.). *(Adaptar a las recomendaciones de la guía de hoja de información –Anexo 11)*
- d. **Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio:** Se debe explicar si el fármaco está o no está autorizado/comercializado. Se debe informar de las indicaciones aprobadas o avaladas para su uso en nuestro medio en caso de “uso fuera de indicación”.
- e. **Estudios previos en experimentación de fármacos:** Se debe explicar brevemente la experiencia previa del fármaco/s en estudio. *No hay que dar datos de estudios en animales cuando ya se dispone de suficiente información en humanos.*
- f. **Acontecimientos adversos:** Se debe enumerar, los posibles acontecimientos adversos del fármaco o combinación de fármacos que se investigan (en términos que el sujeto pueda comprender y de forma concisa, si se conocen porcentajes se deben incluir). Se recomienda incluir los más frecuentes y los más graves. Hay que transmitir la idea de que puede haber posibles riesgos o acontecimientos desconocidos en este momento y que no se puede descartar que ocurran.
- g. Se deben describir los **riesgos y molestias de las pruebas** que se realizan como consecuencia del estudio. Evitar tecnicismos y redactados excesivamente prolijos en detalles innecesarios pero dejar claro si las visitas se alargan por procedimientos derivados de la participación en el estudio como por ejemplo cuestionarios, extracciones cinéticas, etcétera...
- h. **Posibles beneficios** Se debe comentar los beneficios esperados para el sujeto, si pudiera haberlos y la sociedad y añadir que es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. *(La obtención gratuita de la medicación, los resultados de las pruebas, el seguimiento estrecho, etcétera, no deben ser incluidas como beneficio de la participación del paciente en el estudio).*

- i. **Advertencia relativa al embarazo :**En el caso de participación de mujeres en edad fértil o pacientes varones con parejas en edad fértil debe existir un apartado específico sobre el embarazo o lactancia, debiendo incluir:
 - ii. los riesgos conocidos del fármaco sobre el feto, y si no advertir que se desconocen
 - iii. cuando sea necesario, se debe informar de la necesidad de tomar medidas contraceptivas, según lo especificado en el protocolo.
 - iv. En caso de producirse un embarazo durante su participación en el estudio debe informar a su médico de inmediato para recibir la asistencia médica adecuada
 - v. Se debe indicar que en caso de producirse un embarazo, se solicitará la recogida de datos del mismo y de datos de salud del bebé. Se debe informar del periodo durante el que se recoge la información (hasta el parto, 3 meses después, etcétera) y garantizar el cumplimiento de la *Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.*
 - vi. En el caso de embarazo de la pareja de un participante masculino, esta información se solicitará mediante un consentimiento específico.
 - j. **Tratamientos alternativos:** Explicar brevemente, si existen, las otras alternativas terapéuticas eficaces en la actualidad para el tratamiento de su enfermedad, que podría recibir en caso de no participar en el estudio (incluso se debe explicar que podría recibir los mismos fármacos que se le ofrecen en el estudio como sería el caso por ejemplo de ensayos clínicos fase IV).
 - k. **Contacto en caso de dudas:** Si durante el estudio el participante tiene alguna duda o necesita obtener más información, dispondrá de los datos necesarios para ponerse en contacto (Médico responsable del estudio, servicio, forma de localizarle, teléfono de contacto).
6. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-** Se determinará el análisis estadístico que va a utilizar, teniendo en cuenta que sea apropiado a para nuestro diseño. Tendrá en cuenta la **Estadística descriptiva** la **Estadística diferencial**, exponiendo en ambos casos las medidas, representaciones gráficas y pruebas diagnósticas apropiadas al tipo de variable (cuantitativa, cualitativa u ordinal) y a su distribución.
7. **SEGURO.-** En ensayos clínicos el Promotor del estudio dispondrá de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real decreto 1090/2015) y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio, siempre que no sean consecuencia de la propia enfermedad que se estudia o de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento. El CEIm comprobará la existencia del seguro, sin él no podrá realizarse el estudio
8. **GASTOS Y COMPENSACIÓN ECONÓMICA.-** Cuando proceda, debe indicarse que el investigador/centro perciben una compensación económica por la realización del estudio. Excepcionalmente, si no procede por las características del estudio, se suprimirá, pero explicándolo en la carta de presentación al CEIm. En los casos en los que se haya previsto, por las características del estudio (sin beneficio terapéutico) compensar a los pacientes por

el tiempo dedicado al estudio o por las molestias que se le ocasionen, se debe incluir en este apartado el importe previsto para ello. Indicar además, que esta compensación será proporcional a la participación en el estudio. En ocasiones los ingresos por desplazamientos se hacen a través de empresas contratadas, informar de ello al paciente y de que los datos serán eliminados cuando finalice el estudio.