

**GUÍA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO  
CLINICO**

<b>Elaborado por:</b>	<b>Revisado por:</b>	<b>Aprobado por:</b>	<b>Firmas:</b>	<b>Versión:</b>
<i>Lic. Carlos Sánchez</i>	<i>Dra. Grisel Soto Arguelles MSc. Marlen Llerena</i>	<i>Dra. Grisel Soto</i>		1
<b>Fecha:</b> <i>Noviembre 1996</i>	<b>Fecha:</b> <i>Marzo del 2008</i>	<b>Fecha:</b> <i>Abril del 2008</i>		

**Definición:** El Protocolo de Ensayo Clínico es el documento que describe toda la información sobre el diseño, metodología y organización para la realización de un ensayo clínico.

**Alcance:** Proporcionar las instrucciones para la preparación de un Protocolo de Ensayo Clínico para las Fase II, III y IV en el caso de que se solicite este servicio al CENCEC.

**Generalidades:** La elaboración de un protocolo de ensayo clínico constituye un proceso multidisciplinario en el que intervienen especialistas médicos, farmacéuticos, estadísticos, matemáticos y cibernéticos. Para realizar el mismo es necesario realizar una búsqueda bibliográfica de la temática o especialidad en la cual se desarrollará el ensayo clínico y del producto a investigar. También se buscará información acerca de la experiencia que existe en el mundo con esta aplicación en cuestión.

**Contenido del protocolo:**

Los acápites propuestos en esta guía estarán sujetos a adecuamiento en dependencia de las especificidades de cada ensayo clínico en particular.

En la portada de cada versión de protocolo elaborada/rectificada según recomendaciones por los distintos órganos revisores, se especificará la fecha y el número de la versión.

Durante la elaboración de un protocolo se desarrollarán los siguientes acápites:

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

### **INDICE**

Se preparará una tabla que refleje el contenido del protocolo. Se indicará la página donde se encuentra cada capítulo y sección con el fin de facilitar la búsqueda de cualquier aspecto del mismo.

### **RESUMEN**

De forma muy breve (una página de extensión como máximo) se describirán los objetivos del ensayo, el diseño del mismo (en relación a: tamaño de muestra, enmascaramiento, aleatorización, grupos estudio y control, duración de la investigación), las características de la población que se va a estudiar (enfermedad o condición que se va a tratar y aspectos más relevantes de los criterios de inclusión y exclusión), los tratamientos que se van a administrar (productos, dosis, vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento) y variables para la evaluación de la eficacia y seguridad.

### **Capítulo I. INFORMACION GENERAL**

Este capítulo contendrá las siguientes categorías informativas, que permitirán la identificación del proyecto y sus participantes:

- 1.1 Título del ensayo clínico
- 1.2 Unidad Coordinadora: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos
- 1.3 Centro Promotor
- 1.4 Lista de participantes en la elaboración del protocolo: Relación de los participantes, formación profesional y la institución a la que pertenece cada uno
- 1.5 Investigador Principal: Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece
- 1.6 Investigadores en las instituciones participantes: Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece cada uno
- 1.7 Monitor: Formación profesional o especialidad y grado científico
- 1.8 Gerente de Proyecto: Formación profesional o especialidad y grado científico
- 1.9 Asistente de Investigación Clínica: Formación profesional o especialidad y grado científico
- 1.10 Responsable del Manejo de Datos: Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece
- 1.11 Responsable del Análisis Estadístico: Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece
- 1.12 Responsable de Insumo: Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece
- 1.13 Comité de Revisión y Etica: Relación de integrantes, formación profesional y la institución a la que pertenece cada uno

### **Capítulo II. INTRODUCCION**

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

### **2.1 Datos fundamentales del problema en cuestión y su contexto**

Se describirá de forma breve el problema para el cual se busca solución terapéutica: se proporcionará información actualizada sobre la condición médica que se investiga, las características principales de la enfermedad, gravedad de sus síntomas, incidencia/prevalencia en Cuba y en el mundo y magnitud social de la misma, las terapéuticas alternativas disponibles y su eficacia. Para esto, debe realizarse una exhaustiva búsqueda bibliográfica de la literatura actualizada, procurando que el 90 % de los artículos acotados tengan una actualidad de al menos 5 años.

### **2.2 Justificación del estudio propuesto**

Se describirá de forma breve y concreta los resultados más relevantes sobre la preclínica farmacológica y toxicológica del fármaco en estudio y sobre la experiencia clínica con el mismo, ya sean antecedentes nacionales e internacionales, sin proporcionar detalles sobre la metodología seguida en dichos estudios y que serán recopilados en el Manual del Producto. El alcance de la información descrita dependerá de la fase de desarrollo clínico en que se encuentre el fármaco (Fase I, II, III o IV) o si se tratara de una nueva indicación de un producto ya registrado.

También se expondrá la razón por la que se realiza el estudio y sus propósitos (genérico producido en Cuba para sustitución de importaciones, alternativas internacionales de elevado costo, indicación sin tratamiento a nivel internacional, solución de una emergencia médica en el país). Se proporcionarán referencias bibliográficas actualizadas.

## **Capítulo III. OBJETIVOS**

En este acápite se enunciarán los objetivos del ensayo:

### **3.1 Objetivos Generales**

Variará en dependencia de la Fase de desarrollo clínico en que se encuentre el fármaco (Fase I, II, III y IV), pudiendo ser la demostración de la seguridad y el efecto/eficacia/efectividad del fármaco.

### **3.2 Objetivos Específicos**

Serán enunciados siguiendo un orden de acuerdo a la importancia que se le confiera a cada uno de los propósitos del ensayo.

### **3.3 Hipótesis de Trabajo**

## GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

Se establecerá la magnitud del efecto terapéutico esperado pudiendo estar expresado en porciento o la magnitud de la diferencia esperada en cuanto a efecto terapéutico entre el grupo tratado con el fármaco en estudio y el grupo tratado con el tratamiento convencional.

### Capítulo IV. ASPECTOS ETICOS

Serán enunciadas las consideraciones éticas del ensayo por medio de dos secciones:

#### 4.1 Consideraciones éticas generales de la investigación

#### 4.2 Información a los sujetos

El acápite **4.1 Consideraciones éticas generales de la investigación**, contendrá lo siguiente:

- Balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los sujetos (información sobre eficacia y seguridad del fármaco en estudio) con el impacto esperado a nivel de la sociedad y los beneficios potenciales derivados del ensayo para las poblaciones portadoras de la enfermedad, relacionándolos con la gravedad de la patología estudiada o la falta de soluciones terapéuticas específicas.
- Justificación del diseño del ensayo (de los grupos estudio y control, del uso de placebo, del tamaño de muestra, cegamiento) en relación a la necesidad de llevar a cabo un experimento de rigor científico y metodológico que justifique los riesgos a los que serán sometidos los sujetos.
- Revisiones y aprobaciones del protocolo del ensayo por parte del Comité de Revisión y Ética, Consejos Científicos Institucionales y autoridad sanitaria de registro (CECMED).
- Preparación del personal y actitud a seguir ante las emergencias médicas, posibilidad de contacto continuo de los sujetos con el investigador, su equipo o los monitores.
- Responsabilidades éticas de todos los participantes en la investigación:
  1. Investigador: Adherencia a los procedimientos que establece el protocolo e informar y solicitar el consentimiento de los sujetos.
  2. Institución: Asegurar el mantenimiento de las facilidades y su utilización adecuada por parte del investigador.
  3. Equipo de investigación: Garantizar el cumplimiento de las responsabilidades asignadas en el protocolo.
  4. Promotor: Garantizar la calidad del fármaco en estudio.
  5. CENCEC: Garantizar y comprobar la calidad de la ejecución del protocolo.
  6. Comité de Revisión y Ética/Consejos Científicos Institucionales: Revisar y aprobar el protocolo del ensayo y verificar el progreso del estudio.
  7. Agencia sanitaria de registro (CECMED): Salvaguardar la integridad de los sujetos a través de la revisión, aprobación y seguimiento del ensayo.

Cada una de las partes antes mencionadas velarán por la seguridad y la confidencialidad de la identidad de los sujetos de investigación.

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

En caso de que el ensayo se realice en niños, ancianos o sectores desprotegidos, se puntualizarán las consideraciones éticas al respecto y la justificación del ensayo para esos casos.

Se señalará que el ensayo clínico será conducido de acuerdo con todo lo establecido en la Declaración de Helsinki especificándose la versión vigente.

El acápite **4.2 Información a los sujetos**, contendrá lo siguiente:

- Forma en que se informará a los sujetos las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener la aprobación de participación de los sujetos (Consentimiento Informado por Escrito).
- Se especificará que se informará a los sujetos sobre la confidencialidad de la información y datos de su identidad y ésta información sólo podrá ser revisada por el personal autorizado durante las visitas de chequeo y de control de la calidad o en caso de reacción adversa grave inesperada.

### **Capítulo V. CONCEPCION GENERAL**

#### **5.1 Diseño del ensayo**

En este apartado se describirá el diseño del ensayo. Se enunciarán las características más importantes del estudio: Fase a que corresponde, si el estudio es mono o multicéntrico, el diseño experimental (cruzado, en bloques, secuencial, en paralelo), número de grupos y especificaciones generales de los tratamientos (dosis, duración o períodos de tratamiento, necesidad de lavado), método de asignación al tratamiento (aleatorizado o no) y nivel de enmascaramiento (abierto, simple, doble o triple ciego).

### **Capítulo VI. SELECCION DE LOS SUJETOS**

En esta sección serán descritas las características generales que tendrán los sujetos para ser incluidos en el ensayo.

#### **6.1 Universo de estudio**

Se establecerá la fuente a partir de la cual los sujetos serán incluidos (servicios hospitalarios, voluntarios de la población común).

#### **6.2 Criterios de Diagnóstico**

Si el estudio procede en sujetos con una determinada enfermedad, se establecerán los criterios que confirman la presencia de la enfermedad. Se definirán los estándares de diagnóstico

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

positivo: presencia de lesiones, síntomas, signos clínicos; y/o resultados de exámenes especializados.

### **6.3 Criterios de Inclusión**

Se especificarán las características de los sujetos en cuanto a sexo, edad, peso, estatura, raza, así como los límites cuantitativos inferior o superior que indiquen el grado de intensidad de la enfermedad que se aceptará para la inclusión. Se especificará que serán incluidos los sujetos que otorguen su consentimiento.

### **6.4 Criterios de Exclusión**

Se especificarán las características que limiten la entrada al ensayo de aquellos sujetos con criterios de diagnóstico. Estas características podrán estar relacionadas con limitaciones fisiopatológicas, anatómicas, quirúrgicas, emocionales que indiquen historia o presencia de otras enfermedades que pudieran interferir en la absorción, metabolismo, eliminación o efecto del fármaco en estudio; con la medicación concomitante, tratamiento medicamentoso previo, contraindicaciones al tratamiento en estudio o al concurrente (hipersensibilidad o alergia), hábitos tóxicos, limitaciones en cuanto al estado nutricional, mujeres en edad reproductiva sin control contraceptivo, maternidad, lactancia.

### **6.5 Criterios de Salida**

Si existen, se especificarán los criterios que excluirán a los sujetos del análisis estadístico. Por lo general, se tratará de incluir en el análisis a todos los sujetos que hayan sido asignados a alguna de las modalidades terapéuticas, aún cuando éstos no hayan llegado a recibir el tratamiento.

## **Capítulo VII. TRATAMIENTO**

### **7.1 Vía de administración, dosis frecuencia y duración del tratamiento**

Se definirá lo más claramente posible (con ayuda de tablas o representaciones gráficas) el esquema de tratamiento de los grupos: dosis, vía de administración, frecuencia de las dosis o intervalo entre cada una, procedimientos para la administración, período de lavado si procede y duración total del tratamiento.

### **7.2 Forma de presentación de los medicamentos, composición y conservación**

En esta sección se especificarán los nombres genéricos y comercial de los medicamentos a utilizar, se describirá la composición de los productos que se utilizan en el ensayo, ya sea el

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

medicamento en estudio o el control (terapia alternativa o placebo) así como la función de cada uno de dichos componentes. Se incluirán las especificaciones de embalaje, envase, etiquetado y almacenamiento; las medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos y los procedimientos para el suministro y para la dispensación a los sujetos del ensayo.

### **7.3 Justificación de la dosis empleada para el producto en estudio**

Se argumentará la dosis a utilizar y la frecuencia de administración a partir de la experiencia preclínica y/o clínica con el producto en estudio.

### **7.4 Aleatorización y asignación a los tratamientos**

Se describirá el procedimiento para la generación de la lista aleatoria y para la asignación de los sujetos a los tratamientos (especificaciones en caso de estratificación). En caso de ensayos clínicos abiertos se efectuará una asignación a ciegas de los sujetos a los tratamientos para evitar sesgos de selección por conocimiento previo del Investigador Clínico Responsable acerca de los tratamientos a recibir por cada sujeto.

Sobres sellados con los códigos asignados a cada uno de los sujetos a incluir contendrán una tarjeta en la que se precisará el tratamiento al cual cada sujeto es asignado. De esta forma el Investigador Clínico no conocerá el tratamiento que recibirá el sujeto hasta el momento de proceder a la administración o entrega del medicamento, momento en que se procederá a la apertura del sobre correspondiente al número de inclusión, lo que se hará una vez que éste haya sido incluido en el ensayo. Estos sobres serán conservados por el Responsable de Farmacia encargado del ensayo quien efectuará la apertura de los mismos una vez indicado por el Investigador Clínico.

**NOTA:** En caso de aleatorización por bloques, no se precisará en el protocolo el tamaño de los bloques.

### **7.5 Técnica empleada para el enmascaramiento y acceso al código del ensayo**

En ensayos clínicos a simple, doble o triple ciego se describirán los procedimientos empleados para lograr el enmascaramiento de los productos y para la codificación de los tratamientos (los frascos que contienen el tratamiento podrán estar rotulados con el código asignado a cada sujeto).

En los ensayos a doble y triple ciego se especificarán las circunstancias y métodos para la apertura y acceso a los códigos de los tratamientos. Una de las condiciones bajo las cuales podrán ser abiertos los códigos de los tratamientos pudiera ser la aparición de eventos adversos inesperados graves o emergencias en las que se requiera, para el manejo clínico del sujeto,

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

conocer el tratamiento que está recibiendo. Para garantizar la apertura individual del código de aleatorización, se prepararán sobres sellados para cada sujeto, los cuales contendrán el tratamiento específico recibido por cada uno. Estos sobres podrán ser controlados por el Investigador Clínico, el Personal de Enfermería o de la Farmacia disponible las 24 horas. En caso de que se procediera a la apertura del sobre y del código de aleatorización antes de finalizado el ensayo, dicho proceder deberá ser documentado y explicado las causas de la apertura.

### **7.6 Reglas para el uso de tratamiento concomitante**

Se especificarán los medicamentos que podrán ser administrados al sujeto durante el ensayo clínico o se dejará establecido que, en caso de necesidad de medicación concomitante, ésta será administrada a discreción del Investigador Clínico y los detalles serán registrados en los Cuadernos de Recogida de Datos.

### **7.7 Medidas para promover y garantizar que se respete la prescripción. Normas para el control del cumplimiento del tratamiento**

Se especificarán los procedimientos para garantizar el cumplimiento del tratamiento indicado por parte de los pacientes (hospitalización durante el tratamiento, recuento de envases vacíos, boleta a llenar por el Médico de la Familia, Modelo de Administración de tratamiento a llenar por el propio sujeto, determinación de concentraciones sanguíneas del fármaco).

En ensayos clínicos ambulatorios se preparará una Comunicación al Area de Salud así como una hoja de Instrucciones al Médico y a la Enfermera de la Familia, con vistas a que conozcan que el sujeto participa en una investigación, ponerlos al corriente de los detalles de la investigación (medicamentos, alimentos, hábitos permitidos; fechas de las evaluaciones) así como instruirlos en cuanto a procedimientos que este personal pudiera llevar a cabo (administración y control de cumplimiento de tratamiento, evaluación del estado del sujeto y registro de eventos adversos).

### **7.8 Causas de interrupción del tratamiento**

Se especificarán las razones que pudieran conllevar a interrupción de la administración del fármaco, sin que por ello el sujeto sea excluido del análisis estadístico (abandono voluntario del sujeto, aparición de alguno de los criterios de exclusión, eventos adversos de gravedad (especificándose el grado de gravedad), fallecimiento del sujeto, negativa a cumplimentar alguna prueba establecida en el protocolo, interrupción del tratamiento por un período de tiempo específico, empeoramiento o ausencia de mejoría por un período de tiempo específico,). Se aclarará que estos sujetos formarán parte del estudio y serán tomados en cuenta al analizar los datos.

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

Podrá considerarse que un sujeto abandonó voluntariamente el ensayo ante la negativa por parte del mismo a continuar con el tratamiento o en el estudio o ante inasistencia sistemática a consulta de evaluación o de entrega de tratamiento, pudiendo existir otras circunstancias. En el primer caso el sujeto será considerado como abandono inmediatamente después que comunique su decisión al Investigador. En el segundo caso el Investigador deberá cerciorarse que el sujeto ha abandonado el estudio, así como tratará de conocer las causas de dicho abandono.

### **Capítulo VIII. EVENTOS ADVERSOS**

#### **8.1 Eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos**

Se describirán los eventos adversos que se espera puedan ocurrir en el transcurso del ensayo así como las categorías que se utilizarán para reportar la intensidad de los mismos y si procede, para el establecimiento de la relación de causalidad. Se proporcionarán instrucciones para el llenado del módulo de Reporte de Eventos Adversos del Cuaderno de Recogida de Datos.

#### **8.2 Conducta a seguir frente a los eventos adversos**

Se especificarán las instrucciones a tener en cuenta ante la aparición de eventos adversos, conducta clínica (interrupción temporal del tratamiento, disminución de la dosis) a seguir y tratamiento de cada evento. Para los ensayos a doble y triple ciego, se establecerán los procedimientos para permitir el acceso al código del tratamiento.

#### **8.3 Datos para el reporte de los eventos adversos**

Se especificarán los procedimientos (ver PNT de Reporte de Eventos Adversos) para el reporte inmediato de las reacciones adversas graves inesperadas, así como los nombres y teléfonos disponibles (durante las 24 horas del día) para establecer el contacto con el Monitor, el Asistente de Investigación Clínica o el Coordinador de ensayos clínicos.

### **Capítulo IX. EVALUACION DE LA RESPUESTA**

#### **9.1 Variables de respuesta**

Se especificarán las variables a emplear para valorar o medir la acción de los tratamientos (efecto/eficacia/efectividad y seguridad), las cuales serán presentadas como una variable principal de respuesta y variables secundarias de respuesta.

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

Para la selección de las variables de respuesta se tendrá en cuenta la posibilidad de su medición objetiva (tamaño de la lesión, presión arterial, presencia de un síntoma). Las variables subjetivas también podrán ser incluidas (Cicatrización: buena, regular o mala).

Se especificarán las variables de control que se tendrán en cuenta por su efecto sobre la respuesta al tratamiento (antecedentes de la enfermedad, tratamiento concomitante, tratamientos anteriores, grado de intensidad de la enfermedad al inicio del tratamiento).

Las variables de seguridad deberán permitir evaluar el Tipo de evento adverso, la Intensidad del mismo así como la Relación de causalidad, comprendiendo la Relación temporal, el Tratamiento del evento adverso, Interrupción o no del medicamento en estudio y Reparación o no del evento adverso.

### **9.2 Exámenes y evaluaciones**

Se especificarán los procedimientos para la medición de las variables de eficacia y seguridad (evaluaciones tales como química sanguínea, exámenes médicos, pruebas radiológicas, aplicación de escalas y otros) y la periodicidad para la realización de los mismos.

Se elaborará una tabla, un esquema o representación gráfica del programa de evaluaciones del sujeto; de forma tal que se proporcione un resumen de la frecuencia y duración de las visitas de evaluación y de los exámenes así como el número, volumen y periodicidad para la toma de muestras. De ser necesario se describirán detalladamente los procedimientos de los análisis o pruebas que se vayan a realizar (que se incluirán en los Anexos).

### **9.3 Criterios para la evaluación individual de la respuesta**

Se especificarán los criterios para la valoración de la eficacia en función de las variables.

En caso de que la variable principal fuese Curación, los criterios pudieran ser expresados como sigue:

Curación: Erradicación de todos los síntomas clínicos

Mejoría: Pacientes con enrojecimiento de la mucosa

Sin respuesta: Sangramiento de la mucosa

Para el caso de las variables objetivas se expresarán los criterios por categorías de forma cuantitativa (episodio agudo-cifras hasta 1.3, episodio crónico-cifras mayores de 1.3).

Para las variables subjetivas o no cuantitativas, se expresarán los criterios por categorías de forma cualitativa (episodio ligero-presencia de enrojecimiento, episodio agudo-presencia de sangramiento, episodio crónico-pérdida de la mucosa).

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

Se establecerá un criterio para la evaluación final del sujeto. Dicho criterio podrá englobar todos los criterios individuales de valoración de la eficacia o podrá ser la clasificación del paciente de acuerdo de acuerdo a la variable principal (por ejemplo Curación que correspondería a Exito y Mejoría y Sin Respuesta corresponderían a Fracaso terapéutico).

En caso de ensayos en los que para emitir un criterio de respuesta se requiera de la integración de los resultados del tratamiento sobre más de una variable, el Investigador deberá establecer el orden de importancia de cada variable y el peso que las mismas tendrán sobre la valoración final, estableciéndose por escrito en el protocolo.

Otros criterios de Fracaso terapéutico podrán incluir: pacientes con interrupción de tratamiento por aparición de eventos adversos graves, por empeoramiento de la enfermedad; abandonos voluntarios.

### **9.4 Métodos para evaluar la calidad de los procedimientos de evaluación de la eficacia**

Se especificarán los procedimientos para garantizar la calidad en la evaluación de la eficacia. Por ejemplo: formación de algún Comité de Calidad para la evaluación integrada por especialistas que llegarán a un criterio unánime durante la evaluación de los sujetos; para el caso de ensayos a doble ciego donde el medicamento en estudio provoque eventos adversos que puedan abrir el cegamiento, las consultas para la evaluación de la eficacia y para la evaluación de la seguridad serán realizadas por dos investigadores distintos sin que exista entre ellos un intercambio acerca de los resultados observados durante las evaluaciones.

Se especificarán en caso necesario la creación de un Grupo de Revisión si los investigadores participantes en el ensayo consideran que existe determinada información que debe ser validada por los especialistas de mayor experiencia profesional o cualquier otra razón que justifique la revisión de los CRD por un grupo de especialistas. La necesidad de la creación de dicho grupo será especificada en este acápite del Protocolo. Se especificará además, el tipo de información que se va a someter a revisión, la frecuencia de dichas revisiones y el tipo de información que el Grupo de Revisión podrá rectificar. Solo se rectificarán los datos cuando el Grupo de Revisión cuente con la información primaria, por ejemplo: biopsia, EEG, ECG, láminas imagenológicas, etc.

Para el desarrollo de las funciones de este Grupo de Revisión se puede crear un instructivo de manera tal que se explique de manera detallada como se realizarán dichas funciones.

### **9.5 Criterio de Exito o Fracaso terapéutico**

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

Se establecerán los criterios de Exito del ensayo y Fracaso del ensayo que deberán ser coherentes con la hipótesis planteada. El ensayo será exitoso si se demuestra la hipótesis planteada.

### **Capítulo X. RECOLECCION Y MANEJO DE DATOS**

#### **10.1 Registro de la información**

En este capítulo se preparará una tabla en la que serán relacionados, descritos y especificada la frecuencia de llenado de todos los modelos que se utilizarán para registrar la información del ensayo: Cuadernos de Recogida de Datos (detallando cada uno de sus módulos), Modelo de Consentimiento Informado, Registro de Incluidos/no Incluidos, Registro de Identificación de los sujetos, etc.

Serán descritas las instrucciones generales para proceder al completamiento de los mismos, su revisión y rectificación así como la relación de las personas responsables del llenado de los mismos. Instrucciones más específicas aparecerán en el Manual de Instrucciones al Investigador.

#### **10.2 Manejo de Datos**

Se especificarán los procedimientos para el manejo electrónico de la información registrada en los Cuadernos de Recogida de Datos (entrada doble de datos, procedimientos para la comparación y la limpieza de las Bases de Datos, sistemas a utilizar).

#### **10.3 Procedimientos para conservar la información**

Se proporcionarán instrucciones para el archivo de toda la documentación del ensayo: archivo de la documentación e información registrada en el sitio de la investigación, archivo de la información registrada y toda la documentación (incluyendo la electrónica) en el CENCEC o centro promotor; así como las condiciones para el almacenamiento y el acceso a los mismos.

### **Capítulo XI. ESTADISTICA**

#### **11.1 Número de sujetos planeado**

El número de sujetos que se propone incluir en el ensayo será justificado estadísticamente (PNT de Determinación del Tamaño de Muestra). En este acápite del protocolo se especificará el método utilizado y las consideraciones tenidas en cuenta para el cálculo del tamaño de la muestra, así como cualquier derivación y su referencia bibliográfica. Se explicará las

## GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

estimaciones utilizadas para el cálculo y la fuente utilizada para su obtención. Se especificará la cantidad de sujetos a incluir en cada grupo, el número de sujetos a incluir adicionalmente para compensar las posibles pérdidas y abandonos y el total de sujetos a incluir.

### 11.2 Plan de análisis estadístico

Se proporcionará una descripción resumida del Plan de Análisis Estadístico (PNT relacionado) propuesto para el ensayo (el plan será anexado en su totalidad al protocolo). Se relacionarán los análisis previstos y las variables a evaluar estadísticamente en cada uno de estos análisis (Datos generales sobre la inclusión y los grupos de estudio, Exploración de datos, Análisis de homogeneidad de los grupos, Evaluación de la eficacia y Análisis de los eventos adversos). Se dejarán establecidos los sistemas que se utilizarán para el procesamiento estadístico.

Como los resultados de un ensayo clínico no deben ser obtenidos a partir del análisis del grupo de pacientes que completó el ensayo sino que también serán obtenidos a partir de la población total aleatorizada o al menos de aquellos con alguna evaluación prevista en el estudio realizada (análisis por intención de tratar); se establecerán en este acápite del protocolo los criterios y consideraciones para el manejo de las interrupciones de tratamiento, pérdidas durante el seguimiento y salidas (si procede).

Los criterios para el análisis por intención de tratar (análisis a los distintos períodos de evaluación establecidos en el protocolo, análisis en los momentos en que la mayor parte de los pacientes estuviera aún sujeta a evaluación, análisis en el momento en que se detectó el completo efecto del medicamento) serán especificados. Si la evaluación de modelos para el análisis de tales series de datos incompletas es necesario, esto será especificado.

Se señalarán los procedimientos previstos para tratar los datos desconocidos o missing (ejemplo: estimación o derivación de datos). Se detallará como podrán ser efectuadas tales estimaciones o derivaciones así como los supuestos para llegar a las mismas.

Si procediera, se describirán los procedimientos para la monitorización de los datos obtenidos así como la frecuencia y naturaleza de los análisis interinos previstos y las circunstancias específicas bajo las cuales el estudio sería terminado y los ajustes estadísticos a ser empleados debido a los análisis interinos.

En caso de existir una hipótesis previa de una respuesta diferente en un subgrupo particular, los análisis previstos para evaluarla serán descritos.

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

Para el caso de los ensayos clínicos a ciegas, se proporcionarán instrucciones para mantener el enmascaramiento durante el análisis estadístico, así como las orientaciones para la apertura de los códigos, si procede, al finalizar el análisis intermedio o al finalizar el análisis estadístico.

### **Capítulo XII. CALENDARIO GENERAL**

Se resumirá en una tabla cronológica los eventos planificados para el ensayo clínico, de forma tal que proporcionen un perfil completo del plan del estudio. La información puede ser general o específica, en este último caso se construirá un esquema que describa con más detalle los eventos.

La información a describir incluirá los eventos correspondientes a las etapas de planificación del estudio y elaboración del protocolo, organización de la ejecución, inclusión de pacientes y su seguimiento, procesamiento de la información y análisis estadístico.

### **Capítulo XIII. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

#### **13.1 Conducta frente al sujeto. Plan detallado del ensayo**

En esta sección se proporcionarán instrucciones prácticas para la ejecución del ensayo o para la manipulación clínica de los sujetos. Se describirá breve y claramente el plan del estudio (la duración del tratamiento, de las evaluaciones, de los períodos de seguimiento, los procedimientos a seguir en cada visita de evaluación, la conducta a seguir frente al sujeto desde que se considera su posible inclusión hasta la terminación del estudio). De ser necesario se presentará de forma gráfica un resumen de los eventos del ensayo.

Podrá ser de utilidad una tabla adicional que refleje el plan individual de los pacientes (evaluación de los criterios de diagnóstico/inclusión/exclusión, inicio de administración del tratamiento, frecuencia de las dosis e intervalos entre ellas, toma de muestras y exámenes de laboratorio, evaluación de los eventos adversos, evaluaciones una vez finalizado el tratamiento, evaluación final). Esta tabla podrá anexarse al protocolo en dependencia del volumen de la misma.

#### **13.2 Actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo, interrupciones del tratamiento o abandonos durante o finalizado el tratamiento**

Se proporcionarán instrucciones en cuanto a la actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo, interrupciones del tratamiento o abandonos durante o finalizado el tratamiento (institución del tratamiento alternativo, procedimientos para el seguimiento evaluativo de esos

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

sujetos en caso de ser posible, medidas para garantizar la recuperación de los sujetos o de la información acerca de los mismos, especificaciones para la notificación al CENCEC o al Promotor).

### **13.3 Deberes y responsabilidades**

Se relacionarán las responsabilidades de todos los participantes en la investigación (responsabilidades del CENCEC y del personal asignado al ensayo por este Centro, del Promotor y del Monitor asignado al ensayo por este Centro, del Investigador Clínico Principal, de los Investigadores Clínicos Responsables en el resto de las instituciones participantes, Directores de instituciones hospitalarias).

### **13.4 Cuestiones sobre confidencialidad**

Se proporcionarán instrucciones para mantener la confidencialidad de toda la información generada en el ensayo, así como para la presentación de publicaciones y trabajos científicos relacionados con los resultados del ensayo.

### **13.5 Plan de Aseguramiento de la Calidad**

Se establecerán las instrucciones, consideraciones prácticas y frecuencia para la ejecución del Programa de monitoreo y de auditorías a los sitios de la investigación, así como los principales aspectos a controlar en la visitas de Chequeo y Control de Calidad de la ejecución del ensayo.

### **13.6 Localización del personal vinculado al ensayo**

Se relacionarán las direcciones y números de teléfonos de todos los participantes en el ensayo clínico, con el fin de garantizar el contacto permanente entre todos los participantes.

## **Capítulo XIV. ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES**

### **14.1 Aseguramiento de los recursos indispensables para el ensayo**

Se relacionarán todos los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo la investigación, indicándose particularmente aquellos que son indispensables y que no se encuentran habitualmente disponibles en las unidades hospitalarias.

### **14.2 Coordinaciones de actividades previas al inicio del ensayo**

## **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO**

Se describirán todas las coordinaciones y actividades que se efectuarán con vistas al inicio del ensayo (Talleres de Unificación de Criterios, establecimiento de acuerdos, compromisos y contratos firmados entre todas las instituciones participantes, coordinación para el transporte de los suministros del ensayo, para el envío de muestras, para la realización de pruebas específicas).

### **14.3 Autorizaciones y Aprobaciones del ensayo**

Se relacionarán todos los requerimientos legales y reguladores del ensayo clínico (autorizaciones y aprobaciones de inicio del estudio por parte de las autoridades sanitarias de registro, Comité de Revisión y Ética, Consejos Científicos Institucionales).

### **Capítulo XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

Contendrá el listado de todo el material bibliográfico consultado para la elaboración del protocolo del ensayo.

### **Capítulo ANEXOS**

Serán incluidos como Anexos los siguientes materiales, pudiendo incluirse otra información según se requiera:

Modelo de Consentimiento Informado (PNT relacionado)

Información e instrucciones a los sujetos del ensayo y al Médico de la Familia (si procede)

Cuaderno de Recogida de Datos (PNT relacionado)

Instrucciones específicas al personal del ensayo (especificaciones para la realización de exámenes de laboratorio, especificaciones al Farmacéutico para el control de las dosis y de los Códigos de Aleatorización, para el personal del Archivo del hospital)

Instrucciones para el llenado, revisión y rectificación de la información registrada en los Cuadernos de Recogida de Datos

Plan de Análisis Estadístico

### **Responsabilidades:**

- El Asistente de Investigación Clínica será el responsable de la redacción del protocolo, así como de todas las coordinaciones necesarias para efectuar dentro del calendario previsto las reuniones de trabajo con vistas al diseño del ensayo. Garantizará la participación del Responsable de Análisis Estadístico y del Responsable de Manejo de Datos.

## GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO

- El Investigador Clínico Principal aportará los criterios clínicos necesarios y dará su acuerdo con la versión final del protocolo que será sometido a aprobación por las partes señaladas anteriormente.
- El Monitor proporcionará toda la información disponible sobre el producto en estudio.
- El Responsable de Análisis Estadístico será el encargado del cálculo del número de sujetos necesario y de la elaboración del Plan de Análisis Estadístico.
- El Responsable de Manejo de Datos será el encargado de revisar el diseño del Cuaderno de Recogida de Datos y sobre el protocolo en general.
- El Gerente de Proyecto será el responsable de las actividades de desarrollo y elaboración del protocolo de ensayo clínico incluyendo la búsqueda especializada de bibliografía con vistas a la elaboración del protocolo.

### **Documentación:**

- Todas las versiones generadas durante la elaboración de un protocolo de ensayo clínico tendrán especificado la fecha de elaboración y el número de la versión, con vistas a su identificación. La primera versión del protocolo será sometida a Comité de Calidad del CENCEC y la segunda a Comité Científico del CENCEC. La tercera versión será la definitiva entregada al promotor para su evaluación por el CECMED.
- La versión elaborada y aprobada por el CECMED, será codificada como Versión 00.