***RECOMENDACIONES PARA LA REDACCIÓN DE UN PROTOCOLO DE***

***INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON PRODUCTOS SANITARIOS SIN MARCADO CE***

***O CON MARCADO CE EN UNA INDICACIÓN DIFERENTE A LA AUTORIZADA***

*Esta plantilla consta de la estructura estándar de un protocolo de investigación clínica (ensayo clínico) con productos sanitarios que o bien no disponen de marcado CE o bien disponen de marcado CE pero van ser estudiados en una indicación diferente a la autorizada.*

*Se ha elaborado para facilitar la labor de los investigadores clínicos y contiene recomendaciones generales que son de aplicación a la mayoría de los estudios de este tipo, pero en casos concretos podrían variar a criterio del investigador.*

*Estas recomendaciones sirven también para facilitar la labor del CEIm evaluador y evitar demoras en la aprobación del estudio (p.ej., solicitud de aclaraciones).*

*La plantilla incluye una explicación del contenido a incluir en cada apartado (en letra cursiva) y proporciona una propuesta de texto para algunos de ellos (en letra normal) que podrá ser modificada a criterio del promotor y/o el investigador principal.*

***En la versión final del protocolo deberá eliminarse esta página así como las notas de ayuda para la elaboración de cada uno de los apartados.***

*Los ensayos clínicos con productos sanitarios están regulados por el Real Decreto 1591/2009, por el que se regulan los productos sanitarios, el Real Decreto 1616/2009, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos, el Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos, la Circular 07/2004 de la AEMPS, de investigaciones clínicas con productos sanitarios, y las Directrices AEMPS/CTI-PS/Mayo 2019 para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios. Asimismo, estos estudios deben llevarse a cabo de acuerdo con las Buenas prácticas clínicas de Investigación clínica de productos sanitarios para humanos (ISO 14155:2011).*

*20190606 Plantilla Investigación Clínica PS sin marcado CE v5.1*

*TÍTULO*

*NOTA. Título descriptivo que indique el diseño (ensayo clínico), la población, las intervenciones y, cuando corresponda, el acrónimo o abreviatura del estudio.*

**Haga clic aquí para escribir el título**

*CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO*

*NOTA. El código de identificación del estudio lo asigna el promotor.*

Código del estudio: Haga clic aquí para escribir el código del estudio

*NÚMERO DE VERSIÓN Y FECHA*

*NOTA. Las sucesivas versiones del protocolo se deben numerar de manera correlativa. Cualquier modificación del protocolo generará una nueva versión. Cada versión del protocolo se debe identificar con el número de versión y la fecha.*

Versión Haga clic aquí para escribir el número de versión; Haga clic aquí para escribir una fecha

CONFIDENCIAL

Este protocolo es propiedad del promotor y no puede divulgarse sin la autorización por escrito

**Título**

Haga clic aquí para escribir el título del estudio

**Promotor**

*NOTA. Persona, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación del estudio.*

Haga clic aquí para escribir nombre y filiación del promotor.

**Investigador principal**

*NOTA. Investigador principal: investigador responsable del equipo de investigadores que realizan el estudio en el centro. Investigadores colaboradores: personas encargadas de la realización del estudio en el centro.*

Haga clic aquí para escribir nombre y filiación del investigador principal.

**Investigadores colaboradores**

Haga clic aquí para escribir nombre y filiación de cada uno de los investigadores colaboradores.

**Tabla de contenido**

*NOTA*

*Incluir una tabla de contenido con epígrafes y números de página.*

1 Resumen 6

2 Abreviaturas 6

3 Justificación 6

4 Hipótesis 7

5 Objetivos 7

5.1 Objetivo principal 7

5.2 Objetivos secundarios 7

6 Diseño 7

7 Ámbito 7

8 Calendario del estudio 8

9 Criterios de selección 8

9.1 Criterios de inclusión 8

9.2 Criterios de exclusión 8

10 Intervenciones 8

10.1 Tratamientos que se administrarán/aplicarán 8

10.2 Criterios de retirada 9

10.3 Procedimientos para monitorizar el cumplimiento de los participantes 9

10.4 Medicamentos o tratamientos permitidos y no permitidos 9

11 Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta 9

11.1 Variables y parámetros de eficacia 9

11.2 Variables y parámetros de seguridad 9

11.3 Cronograma 10

12 Cálculo del tamaño de la muestra 10

13 Asignación de las intervenciones 11

14 Enmascaramiento 11

15 Recolección y gestión de datos 11

15.1 Métodos de recolección de datos 11

15.2 Gestión de datos 11

16 Notificación de acontecimientos adversos 12

16.1 Definiciones 12

16.2 Información de seguridad de referencia 14

16.3 Información sobre acontecimientos adversos, incidentes adversos y deficiencias del producto 14

16.4 Notificación de acontecimientos adversos graves y deficiencias de producto 15

16.5 Informe periódico de seguridad e informes ad hoc 15

17 Plan de análisis estadístico 15

18 Comité independiente de monitorización de datos 16

19 Monitorización y auditorías 16

20 Consideraciones éticas 16

20.1 Consideraciones generales 16

20.2 Enmiendas al protocolo 17

20.3 Desviaciones del protocolo 17

20.4 Consentimiento informado 17

20.5 Confidencialidad y protección de datos 17

20.6 Seguro 18

21 Financiación 18

22 Informes de seguimiento e informe final 18

23 Política de publicación 19

24 Bibliografía 19

25 Anexos 19

# Resumen

*NOTA*

*Incluir un resumen que contenga los siguientes apartados:*

* *Título*
* *Objetivos*
* *Resumen del diseño*
* *Población incluida*
* *Intervención en el grupo experimental y en el control*
* *Duración del estudio*
* *Evaluación de resultados*
* *Tamaño de la muestra estimado*

Haga clic aquí para escribir el resumen.

# Abreviaturas

*NOTA*

*Incluir un listado de abreviaturas por orden alfabético.*

Haga clic aquí para listar las abreviaturas utilizadas en el texto.

# Justificación

*NOTA*

*Justificación de la pertinencia de realizar el ensayo planteado (qué aportará el ensayo en relación con lo que ya se conoce), estimando los riesgos y beneficios para la población participante en el mismo. En su caso, se deberá justificar la inclusión de poblaciones vulnerables (ej. menores, discapacitados, embarazadas, etc.).*

*Debe incluir:*

* *Identificación del problema que se estudia e importancia del problema con datos (con la oportunas citas bibliográficas)*
* *Qué se ha hecho para resolver el problema (resumen de los hallazgos de estudios previos con la oportunas citas bibliográficas)*
* *Qué es lo que no se ha resuelto y es importante*
* *Nombre y descripción del producto en investigación*
* *Explicación de la elección del comparador o comparadores (con la oportunas citas bibliográficas, si procede)*
* *Descripción de la población a estudiar*
* *Por qué es importante realizar el estudio planteado*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Hipótesis

*NOTA*

*Hipótesis del estudio.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Objetivos

*NOTA*

*Descripción detallada de los objetivos del ensayo.*

*Debe especificarse claramente cuál de los objetivos es el principal y formularlo siguiendo el método PICO (paciente/población, intervención, comparador, outcome).*

*A continuación, deben formularse los objetivos secundarios.*

*Un objetivo tiene que ser medible, observable, realizable, concreto, lógico y pertinente.*

## Objetivo principal

Haga clic aquí para escribir el texto.

## Objetivos secundarios

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Diseño

*NOTA*

*La descripción del diseño del ensayo deberá incluir:*

* *tipo de ensayo (controlado, grupos paralelos, cruzado, secuencial, factorial, adaptativo, etc.),*
* *razón de asignación.*

*Se debe especificar qué tipo de contraste de hipótesis se hará (superioridad, no inferioridad, equivalencia).*

*Si es un estudio exploratorio, especificarlo.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Ámbito

*NOTA*

*Especificación de si es unicéntrico o multicéntrico.*

*Descripción de los centros del estudio (por ejemplo, hospital, centro de atención primaria).*

*Si es multicéntrico, lista de los centros participantes.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Calendario del estudio

*NOTA*

*Especificar la fecha prevista de inicio del estudio y la prevista para terminación de inclusión de pacientes/sujetos en el estudio.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Criterios de selección

## Criterios de inclusión

*NOTA*

*Especificar.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

## Criterios de exclusión

*NOTA*

*Especificar.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Intervenciones

## Tratamientos que se administrarán/aplicarán

*NOTA*

*Descripción resumida del producto en investigación:*

* *Descripción del producto en investigación y su fin previsto*
* *Especificar si se trata de: (1) producto sanitario sin marcado CE o (2) producto sanitario con marcado CE en una indicación diferente a la autorizada*
* *Identificación de fabricante, nombre o número del modelo/tipo, incluyendo la versión del software y los accesorios si existen*
* *Trazabilidad durante y después de la investigación clínica*
* *Poblaciones e indicaciones para las que está previsto el producto en investigación*
* *Formación y experiencia necesarias para utilizar el producto en investigación*
* *Descripción de los procedimientos médicos o quirúrgicos específicos que se utilizan con el producto en investigación*

*Descripción de la exposición, si procede (dosis, esquema de dosificación, vía o modo de administración y periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento), tanto del tratamiento experimental como del control.*

*Justificación de la elección del tratamiento control.*

*Para cada grupo deben proporcionarse detalles suficientes como para permitir reproducir las intervenciones.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

## Criterios de retirada

*NOTA*

*Especificar:*

* *Cuándo y cómo retirar a los sujetos del ensayo o del tratamiento con el producto en investigación.*
* *El tipo de datos y el calendario en que se recogerán los datos de los sujetos retirados.*
* *El seguimiento de los sujetos retirados del ensayo o del tratamiento con el producto en investigación.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

## Procedimientos para monitorizar el cumplimiento de los participantes

*NOTA*

*Especificar si aplica.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

## Medicamentos o tratamientos permitidos y no permitidos

*NOTA*

*Especificar medicamentos o tratamientos permitidos (incluyendo la medicación de rescate) y no permitidos antes de y/o durante el ensayo.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

*NOTA*

*Descripción específica de las variables principales y secundarias que se evaluarán.*

*Para cada variable debe especificarse:*

* *el método de medida;*
* *la métrica de análisis (por ejemplo, cambio con respecto al valor inicial, valor final, ocurrencia, tiempo hasta el acontecimiento, etc.);*
* *el método de agregación (por ejemplo, median, proporción, etc.);*
* *el momento en que se mide.*

## Variables y parámetros de eficacia

*NOTA*

*Describir.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

## Variables y parámetros de seguridad

*NOTA*

*Describir.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

## Cronograma

*NOTA*

*Describir la duración del período de reclutamiento, el cronograma para realizar las intervenciones, evaluar las variables del estudio y visitar a los participantes, y la duración del estudio.*

*Definición de lo que se considerará final del ensayo, proporcionando una justificación cuando esta fecha no sea la de la última visita del último sujeto reclutado.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

*NOTA*

*Es recomendable incluir un diagrama esquemático. A continuación se propone una plantilla adaptable a las características del estudio.*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Período del estudio | | | | | | | |
|  | | Recluta-miento | Asignación | Desarrollo del estudio  post-asignación | | | | | Cierre |
| Momento (especificar) | | -t1 | 0 | t1 | t2 | t3 | t4 | tn | tx |
| Reclutamiento: | Cribado de selección | x |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Consentimiento informado | x |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Otros procecimientos (especificar) | x |  |  |  |  |  |  |  |
| Asignación | |  | x |  |  |  |  |  |  |
| Intervenciones  (ejemplo 1): | Intervención A  (especificar) |  |  | x |  | x |  |  |  |
|  | Intervención B  (especificar) |  |  | x |  | x |  |  |  |
| Intervenciones  (ejemplo 2): | Intervención A  (especificar) |  |  | o |  |  | o |  |  |
|  | Intervención B  (especificar) |  |  | o |  |  | o |  |  |
| Evaluaciones: | Variable inicial 1 (especificar) | x | x |  |  |  |  |  |  |
|  | Variable inicial 2 (especificar) | x | x |  |  |  |  |  |  |
|  | Variable inicial n (especificar) | x | x |  |  |  |  |  |  |
|  | Variable de resultado 1 (especificar) |  |  | x | x | x | x | x | x |
|  | Variable de resultado 2 (especificar) |  |  |  |  |  |  |  | x |
|  | Variable de resultado n (especificar) |  |  |  |  |  | x |  | x |

# Cálculo del tamaño de la muestra

*NOTA*

*Tamaño de la muestra necesario estimado y explicación del cálculo, incluyendo las premisas clínicas y estadísticas que respaldan ese cálculo (con las oportunas citas bibliográficas).*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Asignación de las intervenciones

*NOTA*

*Describir el método para generar la secuencia de asignación (p. ej., números aleatorios generados por una aplicación informática, etc.) y quién la genera. Detallar los factores de estratificación si existen.*

*Describir el mecanismo para aplicar la secuencia de asignación (p. ej., un teléfono central, sobres sellados y opacos numerados de manera secuencial, etc.) y quién asigna la intervención a los participantes.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Enmascaramiento

*NOTA*

*Explicar quién está enmascarado después de la asignación de las intervenciones y cómo se hará el enmascaramiento.*

*Describir los procedimientos para la apertura del ciego.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

*NOTA*

*Describir las condiciones bajo las cuales se permite el desenmascaramiento (p. ej., cuando el investigador necesite conocer el tratamiento para proporcionar un manejo y tratamiento más adecuado al sujeto en caso de acontecimientos adversos o por otras circunstancias bien justificadas).*

El investigador procederá al desenmascaramiento del producto en investigación sólo cuando sea esencial para el manejo de un sujeto de forma segura y eficaz.

Los procedimientos para el desenmascaramiento consistirán en (especificar si procede).

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

# Recolección y gestión de datos

## Métodos de recolección de datos

*NOTA*

*Descripción del plan de evaluación de variables y recolección de datos, incluyendo:*

* *quién recoge los datos;*
* *si se aplican procedimientos para mejorar la calidad de los datos (p. ej., capacitación de los evaluadores), especificarlo;*
* *descripción de los instrumentos utilizados (p. ej., cuestionarios, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, etc.) junto con su fiabilidad y validez, si se conocen.*

*Identificar los datos que deban ser recogidos directamente en el cuaderno de recogida de datos siendo, por tanto, considerados datos fuente.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

## Gestión de datos

*NOTA*

*Describir los procedimientos de gestión de datos (revisión de los datos, limpieza de la base de datos, solicitud y corrección de datos, verificación y validación, etc.).*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Notificación de acontecimientos adversos

## Definiciones

*NOTA*

*Las definiciones básicas sobre la seguridad del estudio deberán ser incluidas en el apartado de seguridad del protocolo. A continuación se detallan cada una de estas definiciones.*

Acontecimiento adverso

Un acontecimiento adversos (AA) es cualquier episodio médico no deseado, enfermedad o lesión no prevista o signos clínicos no deseados (incluyendo hallazgos de laboratorio anormales) estén o no relacionados con el producto en investigación o con el control.

Acontecimiento adverso grave

Un AA grave (AAG) es cualquier AA que produzca la muerte, un deterioro grave de la salud del sujeto (que dé lugar a una enfermedad o lesión con riesgo de pérdida de la vida o a una deficiencia permanente de una estructura corporal o una función corporal, o precise hospitalización, prolongación de la hospitalización o una intervención médica o quirúrgica para impedir una enfermedad con riesgo de pérdida de la vida o lesión o deficiencia permanente de una estructura corporal o una función corporal) o sufrimiento fetal, muerte fetal o una anomalía congénita.

Efecto adverso del producto en investigación

Un efecto adverso del producto en investigación (EAP) es cualquier AA relacionado con la utilización del producto. Esta definición incluye los AA que resulten de la insuficiencia o inadecuación de las instrucciones de uso, despliegue, implantación, instalación o utilización, o de cualquier mal funcionamiento del producto sanitario en investigación. Incluye también cualquier AA que resulte de un error de utilización o de la utilización indebida deliberada del producto sanitario en investigación.

Efecto adverso grave del producto en investigación

Un efecto adverso grave del producto en investigación (EAGP) es cualquier EAP que haya producido cualquier consecuencia característica de un AAG.

Efecto adverso grave inesperado del producto en investigación

Un efecto adverso grave inesperado del producto en investigación (EAGIP) es cualquier EAGP que por su naturaleza, incidencia, intensidad o consecuencias no ha sido identificado en la versión actualizada del manual de instrucciones de uso.

Efecto adverso grave esperado del producto en investigación

Un efecto adverso grave inesperado del producto en investigación (EAGEP) es cualquier EAGP que por su naturaleza, intensidad o consecuencias ha sido identificado en la versión actualizada del manual de instrucciones de uso.

Deficiencia del producto

Inadecuación de un producto sanitario con respecto a su identidad, calidad, durabilidad, fiabilidad, seguridad o prestaciones.

Incidente

Cualquier funcionamiento defectuoso o deterioro de las características o del funcionamiento de un producto, incluidos los errores de uso debidos a características ergonómicas, así como cualquier inadecuación de la información facilitada por el fabricante o cualquier efecto colateral indeseable.

Incidente potencial

Incidente que podría haber dado lugar a la muerte o un grave deterioro de la salud, pero que no se ha producido debido bien a circunstancias afortunadas o a la intervención del personal sanitario.

Incidente grave

Todo incidente que, directa o indirectamente, haya tenido o haya podido tener alguna de las siguientes consecuencias:

1. el fallecimiento de un paciente, usuario u otra persona;
2. el deterioro grave, temporal o permanente, de la salud de un paciente, usuario u otra persona (p. ej., enfermedad o lesión con amenaza para la vida, deterioro permanente de una función corporal o daño permanente de una estructura corporal, o proceso que necesita una intervención médica o quirúrgica para evitar un deterioro permanente de una función corporal o un daño permanente de una estructura corporal); o
3. una grave amenaza para la salud pública.

Criterios de Causalidad

La relación entre el uso del producto sanitario en investigación o el control (incluyendo el procedimiento médico o quirúrgico) y la aparición de un AAG será evaluada y clasificada en alguna de las siguientes cinco categorías de causalidad por el investigador y el promotor:

1. No relacionado

Se puede excluir relación causal con el producto sanitario o con los procedimientos cuando:

* el AA no es un efecto conocido del tipo de productos sanitarios del producto en investigación ni tampoco de los procedimientos utilizados,
* no hay relación temporal,
* el patrón de respuesta no es el conocido (si es que existe un patrón de respuesta conocido) y no hay plausibilidad biológica,
* ni la suspensión de la aplicación del producto o la reducción en su nivel de activación ni su reintroducción o el aumento en su nivel de activación no impactan sobre el AAG,
* el AAG afecta a un órgano o una región corporal que no es esperable que sean afectados por el producto o el procedimiento,
* el AAG se puede atribuir a otra causa (p. ej. una enfermedad o condición clínica subyacente o intercurrente, un efecto de otro producto o fármaco, u otros factores de riesgo),
* cuando se trata de productos sanitarios para diagnóstico, el AAG no depende de un falso resultado proporcionado por el producto en investigación,
* el AAG no es consecuencia de un error en la utilización del producto.

1. Improbable

La relación no parece relevante o puede ser razonablemente explicada por otra causa pero puede obtenerse información adicional.

1. Posible

La relación causal es débil pero no puede excluirse por completo. Hay causas alternativas posibles (p. ej. una enfermedad o condición clínica subyacente o intercurrente, o un efecto de otro producto o de un fármaco). Los casos en que no se puede evaluar la relación causal o en los que no se ha obtenido información deben clasificarse como posibles.

1. Probable

La relación causal parece relevante y/o el AAG no puede ser razonablemente explicado por otra causa pero se puede obtener información.

El AAG está asociado al producto sanitario o a los procedimientos más allá de toda duda razonable cuando:

* el AA es un efecto conocido del tipo de productos sanitarios del producto en investigación o de los procedimientos utilizados,
* hay relación temporal,
* el AAG afecta a un órgano o una región corporal sobre los que el producto o el procedimiento son aplicados o tienen efecto,
* el patrón de respuesta es el conocido (si es que existe un patrón de respuesta conocido),
* la suspensión de la aplicación del producto o la reducción en su nivel de activación así como su reintroducción o el aumento en su nivel de activación impactan sobre el AAG,
* se han excluido otras posibles causas (p. ej. una enfermedad o condición clínica subyacente o intercurrente o un efecto de otro producto o de un fármaco),
* el AAG es consecuencia de un error en la utilización del producto.
* tratándose de productos sanitarios para diagnóstico, el AAG depende de un falso resultado proporcionado por el producto en investigación.

El investigador y el promotor distinguirán entre AAG relacionados con el producto en investigación y con los procedimientos. Un AAG puede estar relacionado con ambos. Las complicaciones de los procedimientos se consideran no relacionados si se trata de procedimientos que hubieran sido aplicados a los pacientes aún en sin la utilización del producto en investigación.

## Información de seguridad de referencia

*NOTA*

*En el protocolo deberá especificarse cuál es el documento de información de seguridad de referencia (ISR) para el estudio.*

*La ISR debe ser parte de la documentación de solicitud de autorización de ensayo clínico enviada a las autoridades competentes y a los CEIm.*

*En aquellos casos en que la ISR esté incluida en el manual del investigador, ésta debe incluir un listado de los efectos adversos esperados así como información de su frecuencia y su naturaleza.*

En este estudio la información de seguridad de referencia (ISR) será el manual de instrucciones de uso.

## Información sobre acontecimientos adversos, incidentes adversos y deficiencias del producto

*NOTA*

*Este subapartado deberá incluir la estrategia de identificación y el registro de los AA, incidentes y deficiencias del producto, así como el tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de haberlos presentado. Valorar en cada caso.*

*El promotor también especificará que estos acontecimientos se recogerán siempre en la historia clínica y se especificará cuáles habrán de registrarse en el cuaderno de recogida de datos (CRD).*

El investigador hará el seguimiento y recogerá sistemáticamente los AA, incidentes y deficiencias del producto desde (desde la firma del consentimiento informado o desde la aplicación/primera administración del producto en investigación, según proceda)hasta la visita final de seguimiento de cada sujeto.

Asimismo, el investigador evaluará y registrará con detalle los AA, incidentes y deficiencias del producto, incluyendo la fecha de inicio y final, la descripción del acontecimiento, la gravedad, la evolución, el desenlace, la relación con el producto en investigación y las medidas adoptadas (tratamientos, exploraciones complementarias adicionales).

Los AA, incidentes y deficiencias del producto se registrarán en la historia clínica y se recogerán en el cuaderno de recogida de datos salvo cuando se trate de (especificar si procede y justificar).

A los sujetos que presenten AA, incidentes y deficiencias del producto se les realizará el seguimiento pertinente hasta (especificar). El tipo de seguimiento se hará siguiendo los criterios pertinentes según el acontecimiento concreto.(Especificar en caso necesario)

## Notificación de acontecimientos adversos graves y deficiencias de producto

*NOTA*

*El protocolo deberá especificar los incidentes adversos notificables, los procedimientos para la notificación al promotor por parte del investigador, y las obligaciones del promotor en cuanto a notificación a las autoridades sanitarias.*

En caso de que se produzca un AAG o bien una deficiencia del producto que pudiera haber dado lugar a un AAG de no ser por una acción o intervención adecuada o por circunstancias afortunadas, o bien cuando aparezca nueva información en relación con acontecimientos previamente notificados, el investigador lo comunicará al promotor o a quien asuma las tareas delegadas por el promotor en un plazo máximo de 3 días laborables a partir del momento en que tenga conocimiento.

El promotor o quien asuma las tareas delegadas por el promotor los notificará a la AEMPS utilizando el formato de tabla resumen que acompaña a la guía MEDDEV 2.7/3 Rev3 Guidelines on medical devices. Clinical investigations: serious adverse event reporting under Directives 90/385/EEC and 93/42/EC (<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/16477/attachments/2/translations/en/renditions/native>) remitiéndola por e-mail a psinvclinic@aempes.es.

La tabla será actualizada con cada nuevo acontecimiento notificable.

Cuando estos acontecimientos impliquen un riesgo inminente de muerte, lesiones graves o enfermedad grave y requieran medidas correctivas inmediatas para los pacientes, el promotor o quien asuma las tareas delegadas por el promotor los notificará a la AEMPS en el plazo máximo de 2 días naturales desde que haya tenido conocimiento de su existencia. El resto de casos se notificarán en el plazo máximo de 7 días naturales desde que el promotor haya tenido conocimiento de su existencia.

## Informe periódico de seguridad e informes *ad hoc*

*NOTA*

*Dentro del protocolo, deberá constar que el promotor realizará un informe periódico de seguridad anualmente.*

Durante el desarrollo del estudio, el promotor elaborará informes periódicos en los que se evalúe la seguridad del producto sanitario en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible. Los presentará a las autoridades reguladoras y al CEIm anualmente hasta el final de la investigación y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o el CEIm.

Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación ad hoc siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la AEMPS y al órgano competente de las CCAA.

# Plan de análisis estadístico

*NOTA*

*La descripción del plan de análisis debe incluir:*

* *Métodos estadísticos que se usarán para analizar las variables y para abordar los objetivos del estudio*
* *Nivel de significación o de confianza que será utilizado*
* *Incluir el calendario de todos los análisis intermedios planificados*
* *Selección de sujetos que se van a incluir en cada análisis (análisis por intención de tratar, análisis por protocolo, población de seguridad)*
* *Si se han planificado análisis intermedios, especificarlo e incluir su calendario*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Comité independiente de monitorización de datos

*NOTA*

*En caso de que proceda, el protocolo deberá indicar la existencia de un Comité independiente para la monitorización de los datos (CIMD), sus funciones, procedimientos normalizados de trabajo y su composición.*

*El CIMD puede ser establecido por el promotor para valorar, a intervalos de tiempo determinados, el progreso de un ensayo clínico, los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia, así como para recomendar al promotor continuar, modificar o interrumpir el ensayo.*

*Se deberán definir las reglas de interrupción que aplicará el CIMD.*

El Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD) será responsable de la monitorización continuada de los datos de eficacia y/o seguridad de los sujetos del estudio, según procedade acuerdo con sus procedimientos normalizados de trabajo. En base a ello, el CIMD hará recomendaciones acerca de si el ensayo debe continuar o no o si el protocolo debe ser modificado.

El CIMD no tendrá ninguna función ni responsabilidad en los análisis finales.

Su composición será la siguiente: (Definir según proceda)*.*

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

# Monitorización y auditorías

*NOTA*

*Se especificarán los procedimientos de monitorización previstos.*

*El monitor es el profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurran en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador.*

*Se especificará que el promotor garantizará que se permita el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización o para eventuales auditorías o inspecciones por las autoridades sanitarias.*

El promotor elaborará un plan de monitorización o delegará su elaboración y designará al monitor que vigilará la marcha del ensayo.

El promotor garantizará que se permita el acceso directo a los datos o documentos fuente para monitorización así como para eventuales auditorías o inspecciones por parte de las autoridades sanitarias.

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

# Consideraciones éticas

## Consideraciones generales

*NOTA*

*Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el ensayo.*

El promotor y el investigador principal garantizarán que el ensayo se lleva a cabo de conformidad con el protocolo, de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, los principios de las Buenas Prácticas Clínicas para investigación clínica de productos sanitarios para humanos (ISO 14155), y la normativa vigente.

No se iniciará hasta haber obtenido la autorización de la AEMPS y del CEIm.

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

## Enmiendas al protocolo

*NOTA*

*Descripción de actuaciones relacionadas con eventuales enmiendas al protocolo.*

Todos los cambios en el protocolo se especificarán en forma de enmienda. El método de realización de las enmiendas seguirá los procedimientos establecidos en la legislación vigente.

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

## Desviaciones del protocolo

*NOTA*

*Descripción de cómo se gestionarán las desviaciones de protocolo o los incumplimientos de la legislación vigente.*

Los incumplimientos graves del protocolo y de la legislación vigente serán notificados por el promotor, sin demoras indebidas y a más tardar en el plazo de siete días naturales a partir de la fecha en que haya tenido conocimiento del incumplimiento, a la AEMPS y al CEIm.

A estos efectos se entenderá por incumplimiento grave aquel que puede comprometer significativamente la seguridad y los derechos de los sujetos de ensayo o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

## Consentimiento informado

*NOTA*

*Descripción de los procedimientos relacionados con la obtención del consentimiento informado, quién lo obtendrá, otorgado por el participante o representante autorizados, …*

El investigador explicará a cada paciente (o representante legalmente autorizado) la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración prevista y los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que este le pueda suponer. Cada uno de los participantes será advertido de que su participación en el estudio es voluntaria y de que puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico que le trata. Se le entregará al paciente la hoja de información que contiene toda esta información en lenguaje fácilmente comprensible para el participante.

El consentimiento informado será proporcionado mediante un documento en el que el paciente ha de escribir su nombre y el del médico informante de su puño y letra y, fechar y firmar, así como recibir una copia del documento firmado.

Si el sujeto no puede leer o firmar los documentos puede obtenerse la firma del representante legal autorizado del sujeto.

Ningún paciente puede ser incluido en el estudio sin haber otorgado previamente su consentimiento informado.

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

## Confidencialidad y protección de datos

*NOTA*

*Descripción del manejo de datos personales y declaración de cumplimiento de la normativa aplicable.*

Los datos de los participantes serán tratados de conformidad con la legislación vigente sobre protección de datos (Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, y Reglamento UE 2016/679).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y la información contenida en el cuaderno de recogida de datos no incluirá datos identificativos de los participantes ni permitirán revelar su identidad.

El nombre del paciente no aparecerá en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio.

*NOTA*

*Si procede, explicitar el cumplimento de las normas de recogida, almacenamiento y uso futuro de muestras biológicas (RD 1716/2011 por el que se regulan los biobancos y el tratamiento de muestras biológicas, artículo 3d).*

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

## Seguro

*NOTA*

*Especificar que se cuenta con una póliza de seguro.*

El promotor contratará una póliza de seguro de responsabilidad civil para todos los pacientes que han dado su consentimiento para el estudio clínico. Esta cobertura está diseñada para el caso de que se produzca un fallecimiento, lesión física o daño para la salud, durante la ejecución del estudio clínico.

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

# Financiación

*NOTA*

*Especificar fuentes y tipo de apoyo financiero, material o de otra índole.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Informes de seguimiento e informe final

*NOTA*

*Los informes deben ajustarse al formato y contenido propuesto por la norma técnica ISO 14155.*

*Deben presentarse de forma anual a partir de la fecha de inicio del ensayo en España y hasta la fecha de fin del ensayo en España.*

El promotor remitirá un informe anual sobre la marcha de la investigación al CEIm.

Una vez finalizada la realización de la investigación clínica, en el plazo de 90 días, el promotor notificará al CEIm el final de la investigación.

En el caso de terminación anticipada, en el plazo de 15 días el promotor remitirá al CEIm un informe que incluya los datos obtenidos hasta el momento de su conclusión anticipada, así como los motivos de ésta y, en su caso, las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en la investigación.

En el plazo de un año desde el final de la investigación, el promotor remitirá al CEIm un resumen del informe final sobre los resultados de la investigación.

Haga clic aquí para escribir texto adicional o modificar el propuesto.

# Política de publicación

*NOTA*

*Especificar la política de publicación y los criterios de autoría.*

*Debe constar el compromiso expreso del promotor de publicar los resultados del ensayo tanto si fueran positivos como si fueran negativos.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Bibliografía

*NOTA*

*Detallar todas las referenciar bibliográficas citadas en el documento.*

Haga clic aquí para escribir el texto.

# Anexos

*NOTA*

*Incluir los anexos que sean pertinentes según las características del estudio (p. ej., cuaderno de recogida de datos, cuestionarios, hoja de información al paciente y consentimiento informado, manual de instrucciones de uso de los productos sanitarios en investigación, etc.*