RECOMENDACIONES PARA LA REDACCIÓN DE UN PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON PRODUCTOS SANITARIOS SIN MARCADO CE O CON MARCADO CE AL MARGEN DE SU FINALIDAD PREVISTA:

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.

Las investigaciones clínicas con productos sanitarios están reguladas por el Real Decreto 192/2023, por el que se regulan los productos sanitarios, el Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos y el reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo sobre productos sanitarios. Asimismo, estos estudios deben llevarse a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas de Investigación clínica de productos sanitarios para humanos (ISO 14155:2020).

***PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA***

**TÍTULO**

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

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

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

**Acrónimo**:

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

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

**Historial de versiones del PIC**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Versión** | **Fecha** | **Cambios** |
| 1.0 |  | Inicial |
| 1.1 |  | Enmienda no sustancial |
| 2.0 |  | Enmienda 1 |

La información contenida en este documento es confidencial y no podrá ser revelada a otras personas sin autorización por escrito de los investigadores, a excepción del uso que de ella pueda hacerse para obtener el consentimiento informado de las personas que vayan a participar en la investigación, así como en comunicaciones a las autoridades sanitarias, los comités de ética o aquellas personas que vayan a llevar a cabo el estudio

**Promotor:**

*NOTA. Persona, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación del estudio. Nombre, dirección y datos de contacto del promotor y, si procede, nombre, dirección y datos de contacto de su persona de contacto/representante legal, de conformidad con el artículo 62, apartado 2, establecido en la Unión.*

**Investigador principal o Investigador Coordinador (*multicéntricos):***

*NOTA. Investigador principal: investigador responsable del equipo de investigadores que realizan el estudio en el centro.* *Nombre, la dirección de cada centro de investigación y los datos del contacto de emergencia del investigador principal/coordinador en cada centro.*

**Centros participantes:**

*NOTA. Deben indicarse los centros donde se llevará acabo la investigación junto con el Investigador Principal de cada uno de ellos. Nombre del centro, dirección de cada centro de investigación, nombre del Investigador Principal, servicio y los datos del contacto de emergencia del investigador principal en cada centro.*

Tabla de contenido

[1 Resumen 6](#_Toc213054903)

[2 Abreviaturas 8](#_Toc213054904)

[3 Justificación 8](#_Toc213054905)

[4 Hipótesis 8](#_Toc213054906)

[5 Objetivos y variables de medida 8](#_Toc213054907)

[5.1. Objetivos 9](#_Toc213054913)

[5.1.1. Objetivo principal 9](#_Toc213054914)

[5.1.2. Objetivos secundarios 9](#_Toc213054915)

[5.2. Variables de medida 9](#_Toc213054916)

[5.2.1. Variables primarias 9](#_Toc213054917)

[5.2.2. Variables secundarias 9](#_Toc213054918)

[5.2.3. Variables control 9](#_Toc213054919)

[6 Selección de sujetos 9](#_Toc213054920)

[6.1 Criterios de inclusión 9](#_Toc213054921)

[6.2 Criterios de exclusión 9](#_Toc213054922)

[6.3 Criterios de retirada 9](#_Toc213054923)

[6.4 Criterios de finalización e interrupción 10](#_Toc213054924)

[7 Diseño 10](#_Toc213054925)

[7.1 Tamaño de la muestra 10](#_Toc213054933)

[7.2 Asignación de las intervenciones 11](#_Toc213054934)

[7.3 Enmascaramiento 11](#_Toc213054935)

[8 Calendario del estudio 11](#_Toc213054936)

[8.1 Finalización de la investigación 11](#_Toc213054937)

[9 Producto en Investigación 12](#_Toc213054938)

[9.1 Descripción general del producto en investigación 12](#_Toc213054941)

[9.2 Especificaciones para productos sanitarios que incorporan sistemas informáticos o inteligencia artificial. 12](#_Toc213054942)

[9.3 Cumplimiento Legal y Normativo 12](#_Toc213054943)

[9.4 Evaluación de Impacto en Protección de Datos (EIPD) y riesgos de la IA 13](#_Toc213054944)

[9.5 Legitimación del Tratamiento de Datos y Transparencia y Explicabilidad de los algoritmos de IA 13](#_Toc213054945)

[9.6 Ciberseguridad 13](#_Toc213054946)

[9.7 Registro y Documentación 13](#_Toc213054947)

[9.8 Recepción, manipulación y almacenamiento 13](#_Toc213054948)

[9.9 Los riesgos y beneficios clínicos esperados 14](#_Toc213054949)

[10 Procedimientos y visitas 14](#_Toc213054950)

[10.1 Visita 0 -Screening 14](#_Toc213054951)

[10.2 Visita 1 – 14](#_Toc213054952)

[10.3 Visita 2 – 14](#_Toc213054953)

[10.4 Visita X – Fin de estudio 14](#_Toc213054954)

[11 Muestras biológicas 14](#_Toc213054955)

[13.1 Antecedentes y objetivo la obtención de las muestras 14](#_Toc213054960)

[13.2 Procedimientos para la recogida y el procesamiento de muestras 15](#_Toc213054961)

[13.3 Almacenamiento de muestras 15](#_Toc213054962)

[13.4 Confidencialidad y destrucción de muestras 15](#_Toc213054963)

[12 Desviaciones del plan de investigación clínica 15](#_Toc213054964)

[13 Recolección y gestión de datos 16](#_Toc213054965)

[13.1 Métodos de recolección de datos 16](#_Toc213054966)

[13.2 Gestión de datos 16](#_Toc213054967)

[13.3 Cuaderno de recogida de datos 16](#_Toc213054968)

[13.4 Conservación de los registros 17](#_Toc213054969)

[14 Plan de monitorización 17](#_Toc213054970)

[15 Plan de análisis estadístico 17](#_Toc213054971)

[15.1 Descripción y justificación 18](#_Toc213054972)

[15.2 Metodología y análisis 18](#_Toc213054973)

[15.3 Hipótesis de partida 18](#_Toc213054974)

[15.4 Cálculo y justificación tamaño muestral 18](#_Toc213054975)

[15.5 Descripción de tratamiento estadístico de los resultados 18](#_Toc213054976)

[16 Plan de seguridad 18](#_Toc213054977)

[16.1 Definiciones 18](#_Toc213054978)

[16.2 Registro de acontecimientos adversos y deficiencias del dispositivo 19](#_Toc213054979)

[21.2.1 Evaluación de acontecimientos adversos 20](#_Toc213054990)

[21.2.2 Seguimiento de los acontecimientos adversos 23](#_Toc213054991)

[16.3 Notificación de acontecimientos adversos y deficiencias del dispositivo (DD) 23](#_Toc213054992)

[17 Consideraciones éticas 25](#_Toc213054993)

[17.1 Consideraciones generales 25](#_Toc213054994)

[17.2 Enmiendas al protocolo 25](#_Toc213054995)

[17.4 Población vulnerable (*Si procede*) 26](#_Toc213054996)

[17.5 Confidencialidad y protección de datos 26](#_Toc213054997)

[17.6 Uso de Inteligencia artificial. 27](#_Toc213054998)

[17.7 Seguro 27](#_Toc213054999)

[18 Financiación 28](#_Toc213055000)

[19 Informes informe final 28](#_Toc213055001)

[20 Política de publicación 28](#_Toc213055002)

[21 Bibliografía 28](#_Toc213055003)

[22 Anexos 28](#_Toc213055004)

[22.1 Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos 28](#_Toc213055006)

[22.2 Anexo 2: Formulario de notificación de AAG 28](#_Toc213055007)

[22.3 Anexo 3: Formulario de notificación de Deficiencia del Dispositivo 28](#_Toc213055008)

[22.4 Anexo 4: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado 28](#_Toc213055009)

# Resumen

*NOTA. Incluir un resumen, puede ser tipo tabla, 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*
* *Tabla con calendario de visitas y procedimientos del estudio (incluye ejemplo más abajo)*

|  |  |
| --- | --- |
| **Título de Protocolo** |  |
| **Investigador principal/ Coordinador(multicéntricos)** |  |
| **Centros del estudio e Investigadores Principales** |  |
| **Hipótesis** |  |
| **Objetivos** | Primario:  Secundarios: |
| **Intervención y población** |  |
| **Diseño** |  |
| **Fase de desarrollo** |  |
| **Número de sujetos** |  |
| **Criterios de selección** | Criterios de inclusión  Criterios de exclusión: |
| **Producto en investigación** |  |
| **Clase de producto sanitario** |  |
| **Fabricante** |  |
| **Tratamiento de referencia (si lo hay)** |  |
| **clase de producto sanitario de referencia** |  |
| **Duración del estudio** |  |
| **Duración del tratamiento por paciente/ participante** |  |
| **Evaluación de resultados** |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **VENTANA** | **Día -30 a Día -1** | **Día 0** | **Dia X+/-x dias** | **ALTA ±x Días** |
| **VISITA** | **SELECCIÓN** | **VISITA 0** | **VISITA 1** | **V. SEGUIMIENTO – FIN DE ESTUDIO** |
| **PERIODO** | **Selección** | **Selección** | **Tratamiento** | **Seguimiento** |
| Consentimiento Informado | **+** |  |  |  |
| Criterios de Inclusión | **+** | **+** |  |  |
| Criterios de Exclusión | **+** | **+** |  |  |
| Criterios de Retirada |  | **+** |  | **+** |
| Datos Demográficos | **+** |  |  |  |
| Datos Antropométricos | **+** |  |  |  |
| Comorbilidades |  | **+** |  |  |
| Variables Test de X |  | **+** |  |  |
| Aleatorización |  | **+** |  |  |
| Variables Monitorización Intervención |  |  | **+** |  |
| Deficiencia del dispositivo |  |  | **+** |  |
| Medicación Concomitante |  | **+** | **+** | **+** |
| Acontecimientos Adversos |  |  | **+** | **+** |

# Abreviaturas

*NOTA. Incluir un listado de abreviaturas por orden alfabético.*

# Justificación

*NOTA. Justificación de la pertinencia de realizar la investigación planteada (qué aportará 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 las oportunas citas bibliográficas)*
* *Qué se ha hecho para resolver el problema (resumen de los hallazgos de estudios previos con las 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 las oportunas citas bibliográficas, si procede)*
* *Descripción de la población a estudiar*
* *Por qué es importante realizar el estudio planteado*

# Hipótesis

*NOTA. Hipótesis del estudio.*

# Objetivos y variables de medida

*NOTA. Descripción detallada de los objetivos de la investigación.*

*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. Aplicaciones y prestaciones previstas del producto en investigación que se han de verificar. Riesgos y efectos adversos esperados del producto que se han de determinar.*



## Objetivos

*NOTA. Descripción específica de los objetivos del estudio. Cada objetivo debe ser medible o evaluable con una o varias variables de medida.*

## Objetivo principal

## Objetivos secundarios

## Variables de medida

*NOTA. Descripción específica de las variables principales y secundarias que se evaluarán. Variables de eficacia y seguridad. Variables control.*

*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 primarias

## Variables secundarias

## Variables control

# Selección de sujetos

## Criterios de inclusión

## Criterios de exclusión

## Criterios de retirada

*NOTA. Especificar:*

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

## Criterios de finalización e interrupción

*NOTA. Descripción de los criterios y preparativos para la suspensión o interrupción anticipada de la investigación clínica completa o de la investigación clínica en uno o más centros de investigación. Criterios para acceder y quebrantar el código ciego/enmascarado en el caso de suspensión o interrupción anticipada de la investigación clínica, si la investigación clínica implica una técnica de ensayo ciego/enmascarado. Requisitos para el seguimiento del sujeto.*

# Diseño

*NOTA. Diseño de la investigación clínica con prueba de su solidez y validez científica. La descripción del diseño del estudio deberá incluir:*

* *Tipo de investigación con la justificación de su elección, de sus criterios de valoración y de sus variables recogidos en el plan de evaluación clínica (controlado, tipo de ciego, grupos paralelos, cruzado, secuencial, factorial, adaptativo, etc.). Se debe especificar qué tipo de contraste de hipótesis se hará (superioridad, no inferioridad, equivalencia). Si es un estudio exploratorio, especificarlo.*
* *Información sobre el producto en investigación, sobre cualquier comparador y sobre cualquier otro producto o medicación que vaya a utilizarse en la investigación clínica.*
* *Número de productos en investigación a utilizar, junto con una justificación.*
* *Información sobre los participantes, los criterios de selección, el tamaño de la población sometida a investigación, la representatividad de la población sometida a investigación respecto a la población objetivo y, si procede, información sobre los sujetos vulnerables participantes, por ejemplo, niños, mujeres embarazadas, personas inmunodeficientes o personas de edad avanzada.*
* *Detalles de las medidas que se tomen para reducir al máximo los posibles sesgos, como una distribución, aleatoria, y gestión de posibles factores de confusión.*
* *Razón de asignación.*
* *Plan de seguimiento.*
* *Cualquier procedimiento para la sustitución de participantes.*



## 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).*

## 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.*

## 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.*

*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).*

# Calendario del estudio

*NOTA. Especificar las siguientes fechas, periodos o hitos:*

*- Fecha prevista de inicio del estudio*

*- Fecha prevista para terminación.*

*- Duración total esperada de la investigación.*

*- Duración esperada de la participación de cada participante.*

*- Duración del tratamiento por participante.*

*- Número de participantes a incluir en la investigación.*

*- Periodo de inclusión/reclutamiento.*

## Finalización de la investigación

*NOTA. Se incluye un texto tipo, puede ser modificado, que se ajusta a la legislación vigente.*

El final de la investigación se define como el momento en que el último participante ha completado la última visita, acorde al REGLAMENTO (UE) 2017/745 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios. Así pues, el estudio finalizará cuando se realice la visita fin de estudio de la última participante del estudio clínico.

# Producto en Investigación

*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, por ejemplo, mediante asignación de números de lote, o números de serie.*
* *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*
* *La situación actual del estado del arte en la atención clínica en el ámbito pertinente de aplicación*
* *Los beneficios propuestos del nuevo producto.*
* *Justificación de la elección del tratamiento control, si aplica.*
* *Descripción de la exposición al producto en investigación o al control, si aplica.*
* *Listar cualquier otro producto sanitario o medicación a utilizar durante la investigación.*

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



## Descripción general del producto en investigación

## Especificaciones para productos sanitarios que incorporan sistemas informáticos o inteligencia artificial.

*La incorporación de equipos que integran algoritmos de inteligencia artificial (IA) y sistemas informáticos en el contexto de la investigación clínica requiere una atención especial en materia de protección de datos, seguridad, transparencia y cumplimiento normativo. Se deberá dar detalles sobre el sistema informático y los algoritmos utilizados. cubriendo aspectos legales, éticos, técnicos y de ciberseguridad.*

## Cumplimiento Legal y Normativo

*Hacer referencia concreta en lo que sea de aplicación al cumplimiento del RGPD (Reglamento (UE) 2016/679, Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos, cumplimiento del Reglamento Europeo de Inteligencia Artificial (IA ACT)*

*Referencia también a la consulta al Delegado de Protección de Datos (DPD) del centro o promotor.*

*Y mención a si se toman decisiones automatizadas (Art. 22 RGPD).*

## Evaluación de Impacto en Protección de Datos (EIPD) y riesgos de la IA

*Hacer referencia a la realización de una Evaluación de impacto en Protección de Datos, que incluya el análisis de los riesgos para los derechos fundamentales de los pacientes, su intimidad su integridad física y todos los relacionados con el uso de IA.*

## Legitimación del Tratamiento de Datos y Transparencia y Explicabilidad de los algoritmos de IA

*Especificar las bases legales para el tratamiento de datos (consentimiento, interés público, investigación científica). Describir claramente el funcionamiento del sistema de IA, dando Información comprensible para los participantes sobre el uso de IA.*

*Esta información deberá ser incluida en la hoja de información al paciente.*

## Ciberseguridad

*Especificar las medidas de ciberseguridad aplicadas al equipo informático, como cifrado de datos en tránsito y en reposo, control de accesos basado en roles, registro de auditoría de accesos y modificaciones. Pruebas de seguridad periódicas (pentesting, análisis de vulnerabilidades). Seguridad perimetral y protección frente a ciberataques.*

## Registro y Documentación

*Declarar la Inclusión del tratamiento en el Registro de Actividades de Tratamiento (RAT), el modo de conservación de la documentación técnica del sistema de IA, y la trazabilidad de versiones, actualizaciones y decisiones automatizadas*.

## Recepción, manipulación y almacenamiento



## Los riesgos y beneficios clínicos esperados

*NOTA. Los riesgos y beneficios clínicos del producto que vaya a examinarse, con justificación de los correspondientes resultados clínicos previstos:*

*- Beneficios clínicos esperados*

*- Efectos adversos del producto esperados*

*- Riesgos residuales asociados con el producto en investigación, identificados en el informe de análisis del riesgo.*

*- Riesgos asociados con la participación en la investigación clínica.*

*- Interacciones posibles con tratamientos médicos concomitantes.*

*- Medidas que se tomarán para controlar o mitigar los riesgos.*

*- Justificación del balance positivo beneficio-riesgo.*

# Procedimientos y visitas

*NOTA. Se deben describir todos los procedimientos clínicos y métodos de diagnóstico relacionados con la investigación clínica que reciben los participantes duran la mismas. En particular la clara indicación de toda desviación respecto de la práctica clínica normal.*

*El periodo de seguimiento durante la investigación clínica debe permitir la demostración de las prestaciones durante un periodo de tiempo suficiente que represente un ensayo realista de las prestaciones del producto en investigación y permita identificar y determinar cualquier riesgo asociado con los efectos adversos del producto durante el periodo.*

*El PIC debe contemplar específicamente que atención médica, si se precisa alguna, se proporcionará a los participantes después de que se haya completado la investigación clínica.*

## Visita 0 -Screening

## Visita 1 –

## Visita 2 –

## Visita X – Fin de estudio

# Muestras biológicas

*NOTA. Se debe describir las muestras que serán obtenidas durante el estudio. En particular la clara indicación de toda desviación respecto de la práctica clínica normal.*



## Antecedentes y objetivo la obtención de las muestras

## Procedimientos para la recogida y el procesamiento de muestras

## Almacenamiento de muestras

## Confidencialidad y destrucción de muestras

*NOTA. Una vez se acaba el plan de investigación se preverá en relación a las muestras una de las siguientes opciones:*

*a) La destrucción de la muestra una vez finalizado el plan de investigación.*

*b) La anonimización de la muestra biológica para usos posteriores.*

*c) La posterior cesión gratuita de la muestra a un biobanco, siempre que se facilite información sobre el mismo y sobre las posibles finalidades de uso de la muestra.*

*d) La posterior utilización de la muestra integrada en una colección para una línea de investigación relacionada con la inicialmente propuesta, incluso por un tercero mediante cesión gratuita, con la advertencia de que se solicitará el consentimiento específico del sujeto fuente para ello.*

# Desviaciones del plan de investigación clínica

*NOTA. Se considera como desviación del PIC, cualquier cambio, divergencia, o desviación del diseño del estudio o procedimientos definidos en el mismo. A continuación, se mencionan algunas desviaciones:*

*- Número final de pacientes adheridos al programa en la fase de reclutamiento.*

*- Modificaciones en el proceso de formación o reclutamiento.*

*- Tiempo estimado para la fase de piloto.*

*El impacto de las posibles desviaciones en la veracidad de los datos generados y en las conclusiones que puedan extraerse de la investigación sobre el funcionamiento y seguridad del dispositivo, serán evaluadas por el promotor. En circunstancias de emergencia, las desviaciones del PIC para proteger los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos pueden proceder sin aprobación previa del promotor y del CEIm. Tales desviaciones se deben documentar y notificar al promotor y al CEIm tan pronto como sea posible.*

*Debe incluirse una 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.

# Recolección y gestión de datos

*Se debe incluir aquí el plan de gestión de datos, (por ejemplo, en el subapartado 15.2) con los procedimientos de manipulación más relevantes en todo su ciclo de vida, desde la recolección hasta la destrucción.*

*Indicar, por ejemplo, si se diera el caso, el ciclo de vida de los datos de entrenamiento de IA, métodos de anonimización, transmisión y copia, metoddos de acceso etc.*

## 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.*

## 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.*

* *Procedimientos para la verificación, validación y salvaguarda de sistemas de datos clínicos electrónicos, si procede.*
* *Procedimientos para la retención e datos*
* *Periodo de retención especificado*
* *Otros aspectos del aseguramiento de la calidad clínica, según proceda.*

## Cuaderno de recogida de datos

*NOTA.*

Los datos del estudio deben ser verificables con los datos fuente, lo que necesita el acceso a todos los registros originales, informes de laboratorio y registros de sujetos. Por tanto, el investigador debe acceder a permitir el acceso a los registros de sujetos y los datos fuente deben estar disponibles para todos los datos del estudio. Los sujetos o sus representantes legales también deben permitir el acceso a los registros médicos de los sujetos y se les informará de esta necesidad y expresarán su acuerdo cuando faciliten el consentimiento informado.

El registro de selección del centro recogerá información pertinente sobre todos los participantes seleccionados. No se completará un eCRD para los participantes que sean fallos en la selección, pero sí se introducirán en el eCRD. Se completará un CRD para los participantes que avancen de la selección (visita 0) hasta la terminación del estudio o fin del estudio, incluyendo aquellos participantes que cumplan algún criterio de retirada. El diseño del cuaderno de recogida de datos para este estudio se describe en el **Anexo 1**.

## Conservación de los registros

*NOTA. Describir.*

Todos los registros relacionados con la realización de esta investigación deben ser conservados por el investigador durante 10 años como se especifica en el Reglamento (EU) 2017/745.

Antes de la transferencia o destrucción de estos registros, el Promotor debe ser notificado por escrito y se le debe dar la oportunidad de seguir almacenando dichos registros. El investigador permitirá a los representantes de los miembros de supervisión del Promotor (y de las autoridades reguladoras aplicables) inspeccionar todos los registros del estudio, los eCRDs y las partes correspondientes de los registros médicos del paciente del estudio y/o del hospital a intervalos regulares a lo largo del estudio. Estas inspecciones tienen como objetivo verificar el cumplimiento del plan de investigación clínica, la integridad y exactitud de los datos que se rellenan en el CRD electrónico y el cumplimiento de la normativa aplicable.

El promotor y el investigador se comprometen a mantener de manera confidencial las historias clínicas de los pacientes de la investigación. En el informe de la investigación clínica no se identificará a ningún paciente por su nombre.

# Plan de monitorización

*NOTA. Esbozo general del plan de monitorización a seguir, incluyendo el acceso a los datos fuente y el alcance de la verificación de los mismos planificada. Es posible proporcionar un plan detallado para el programa de monitorización separadamente al PIC.*

# 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 El diseño, método y procedimientos analíticos estadísticos.*
* *Nivel de significación o de confianza y potencia estadística que será utilizado.*
* *Tamaño muestral.*
* *Tasa de abandono.*
* *Selección de participantes 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.*
* *Criterios de aceptación/rechazo a aplicar a los resultados de la investigación clínica.*
* *Criterios para la interrupción de la investigación clínica basados en los resultados estadísticos.*
* *Procedimientos para la notificación de cualquier desviación del plan estadístico original.*
* *Tratamiento de datos perdidos, no utilizados, incluyendo abandonos y retiradas.*

*Pueden ser aplicables razonamientos y tamaños muestrales especiales para la investigación clínica en fases tempranas, por ejemplo, las investigaciones clínicas de viabilidad.*

## Descripción y justificación

## Metodología y análisis

## Hipótesis de partida

## Cálculo y justificación tamaño muestral

## Descripción de tratamiento estadístico de los resultados

# Plan de seguridad

## 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 adverso (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 esperado 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.

## Registro de acontecimientos adversos y deficiencias del dispositivo

*NOTA. A continuación, se propone un texto tipo para esta sección. Debe indicarse la manera y el periodo en la que se recogerán los AA y DD, y su registro. Debe describirse la información a recoger de cada uno de los sucesos.*

Durante las visitas de evaluación programadas y con el fin de evaluar a los participantes (visitas del estudio, llamadas telefónicas, etc.), se establecerá una metodología uniforme a la hora de preguntar al paciente sobre cualquier AA o DD sin sugerir una respuesta a las preguntas. A continuación, se presentan algunos ejemplos de preguntas abiertas:

-¿Cómo se ha sentido desde la última visita?

-¿Ha experimentado algún problema nuevo con su salud desde nuestro último contacto?

Los investigadores solicitarán información sobre los AA y los DD cada vez que se pongan en contacto con un paciente. Todos los AA y DD notificados por el paciente o el personal del estudio se registrarán en la historia clínica del paciente y en el CRD, independientemente de su atribución.

La recogida de información sobre los AA comienza con *la firma del formulario de consentimiento/ entre el primer uso del producto de estudio/ procedimiento de estudio* y la última visita de seguimiento *(Debe establecerse el periodo concreto de recogida de AA)*. Los DD se recogerán desde el primer uso del producto en investigación hasta *última visita de seguimiento (Debe establecerse el periodo de recogida de DD).* El participante será interrogado sobre cualquier acontecimiento adverso nuevo o sobre la evolución de acontecimientos adversos anteriores. La información sobre los acontecimientos adversos debe ser comunicado de la siguiente forma:

* Descripción
* Duración y resolución: fecha de inicio y fecha de resolución
* Intensidad máxima de los síntomas
* Relación causal con el tratamiento de estudio
* Máxima seriedad
* Medidas adoptadas y resolución del acontecimiento

*Indicar información a recoger de los DD*

Todos los DD que den lugar a la retirada de un participante del estudio o que estén presentes al final del mismo, deberán ser objeto de seguimiento hasta que se produzca una resolución satisfactoria.



### Evaluación de acontecimientos adversos

El investigador evaluará la gravedad, la intensidad (inicial y máxima) y la causalidad de cada AA que se registre en el CRD correspondiente. Los términos "intenso" y "grave" no son sinónimos. La intensidad se refiere a la magnitud del AA (por ejemplo, dolor leve, moderado o intenso); el acontecimiento puede tener una importancia médica relativamente escasa (por ejemplo, una cefalea intensa). “Grave” es una definición normativa y está basado en el resultado del paciente o del acontecimiento o en los criterios de actuación que se suelen asociar a los acontecimientos que suponen una amenaza para la vida o las funciones vitales del paciente. La gravedad (no la intensidad) es la guía usada para definir las obligaciones de notificación a las autoridades sanitarias.

La intensidad y gravedad son evaluaciones independientes. La Tabla 1 muestra las instrucciones de la evaluación de severidad de los AA y la Tabla 2 contiene las instrucciones para evaluar la relación de causalidad con el estudio de los productos.

|  |  |
| --- | --- |
| **Severidad** | **Descripción** |
| Leve | Conocimiento de los signos o síntomas, sin pérdida de tiempo de las actividades normales |
| Moderado | Los eventos introducen un bajo nivel de molestia o preocupación para el participante y pueden interferir con las actividades diarias |
| Grave | Suelen ser incapacitantes (interrumpen las actividades diarias normales del participante) |

Tabla . Clasificación intensidad

A fin de asegurar la coherencia de las evaluaciones de la causalidad, los investigadores deberán aplicar las siguientes normas generales:

|  |  |
| --- | --- |
| ¿Existe una posibilidad razonable de relación causal entre el dispositivo en estudio y un acontecimiento adverso sobre la base de los hechos, las pruebas, los datos científicos y el juicio médico apropiado? | |
| SI | Una relación temporal entre el AA y el dispositivo en estudio que indica una posible relación causal, cuando la existencia de otros fármacos, intervenciones terapéuticas o trastornos subyacentes no explican suficientemente el evento observado. |
| NO | Una relación temporal entre el AA y el dispositivo en estudio que indica una relación causal improbable, o el AA puede explicarse satisfactoriamente por la existencia de otros medicamentos, intervenciones terapéuticas o trastornos subyacentes. |

Tabla . Causalidad de los AA

El promotor y los investigadores utilizarán las siguientes definiciones para evaluar la relación del acontecimiento adverso grave con el dispositivo en investigación, el comparador o el procedimiento de investigación. Las categorías de causalidad incluyen:

1. No relacionado: La relación con el producto, el comparador o el procedimiento puede excluirse cuando:

- El evento no tiene relación temporal con el uso del producto en investigación, o los procedimientos relacionados con la aplicación del producto en investigación;

- El acontecimiento adverso grave no sigue un patrón de respuesta conocido al producto en investigación (si el patrón de respuesta se conoce previamente) y es biológicamente inverosímil;

- La interrupción de la aplicación del producto sanitario o la reducción del nivel de activación/exposición

- Cuando sea clínicamente factible- y la reintroducción de su uso (o el aumento del nivel de activación/exposición), no repercuten en el acontecimiento adverso grave;

- El acontecimiento afecta a un lugar del cuerpo o a un órgano que no puede ser afectado por el producto o el procedimiento

- El acontecimiento adverso grave puede atribuirse a otra causa (por ejemplo, una enfermedad/condición clínica subyacente o concurrente, un efecto de otro dispositivo, medicamento, tratamiento u otros factores de riesgo)

- El acontecimiento no depende de un resultado falso dado por el dispositivo de investigación utilizado para el diagnóstico, en su caso;

Para establecer la no relación, es posible que no se cumplan todos los criterios enumerados anteriormente al mismo tiempo, dependiendo del tipo de dispositivo/procedimiento y del acontecimiento adverso grave.

2. Posible: La relación con el uso del dispositivo de investigación o del comparador, o la relación con los procedimientos, es débil pero no puede descartarse completamente. También son posibles causas alternativas (por ejemplo, una enfermedad/condición clínica subyacente o concurrente o/y un efecto de otro dispositivo, medicamento o tratamiento). Los casos en los que no se puede evaluar la relación, o no se ha obtenido información, también deben clasificarse como posibles.

3. Probable: La relación con el uso del producto en investigación o del comparador, o la relación con los procedimientos, parece relevante y/o el acontecimiento no puede explicarse razonablemente por otra causa. 4. Relación causal: el acontecimiento adverso grave se asocia con el producto en investigación, el comparador o con los procedimientos más allá de duda razonable cuando:

- El acontecimiento sea un efecto secundario conocido de la categoría de productos a la que pertenece el de la categoría de productos a la que pertenece el producto o de dispositivos y procedimientos similares;

- El acontecimiento tiene una relación temporal con el uso/aplicación o procedimientos del dispositivo en investigación;

- El acontecimiento afecta a un lugar del cuerpo o a un órgano al que: o se aplica el producto o los procedimientos en investigación; o sobre el que tiene un efecto el producto o los procedimientos en investigación

- El acontecimiento adverso grave sigue un patrón de respuesta conocido al producto sanitario (si el patrón de respuesta se conoce previamente);

- La interrupción de la aplicación del producto sanitario (o la reducción del nivel de activación/exposición) y la reintroducción de su uso (o el aumento del nivel de activación/exposición), repercuten en el acontecimiento adverso grave (cuando sea clínicamente factible);

- Se han descartado adecuadamente otras posibles causas (por ejemplo, una enfermedad/condición clínica subyacente o concurrente o/y un efecto de otro dispositivo, medicamento o tratamiento)

- El daño al sujeto se debe a un error de uso; - el evento depende de un resultado falso dado por el dispositivo de investigación utilizado para el diagnóstico cuando proceda;

Para establecer la relación, es posible que no se cumplan todos los criterios enumerados anteriormente, dependiendo del tipo de dispositivo/procedimiento y del acontecimiento adverso grave.

El promotor y los investigadores distinguirán entre los acontecimientos adversos graves relacionados con el producto en investigación y los relacionados con los procedimientos (cualquier procedimiento específico de la investigación clínica). Un acontecimiento adverso puede estar relacionado tanto con los procedimientos como con el producto en investigación. Las complicaciones causadas por tratamientos concomitantes no de la investigación clínica se consideran no relacionadas con el plan de investigación clínica. Del mismo modo, aquellos procedimientos rutinarios de diagnóstico o gestión de pacientes, realizados independientemente del plan de investigación clínica, si no vienen descritos por el plan de investigación clínica, las complicaciones causadas por ellos también se consideran no relacionadas.

En algunos casos particulares, el evento puede no ser evaluado adecuadamente porque la información es insuficiente o contradictoria y/o los datos no pueden ser verificados o complementados. El promotor y los investigadores harán el máximo esfuerzo para definir y categorizar el evento y evitar estas situaciones.

Cuando no se disponga de una evaluación del investigador y/o el promotor no esté seguro de la clasificación del evento adverso grave de los acontecimientos adversos graves, el promotor no debe excluir la relación; el acontecimiento de la relación; el acontecimiento debe clasificarse como "posible" y no se debe retrasar la notificación.

Se prestará especial atención a la evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos graves imprevistos. La ocurrencia de los mismos podría sugerir que la investigación clínica sitúa a los participantes en un mayor riesgo de daño del que cabía esperar de antemano.

### Seguimiento de los acontecimientos adversos

El seguimiento de los AA, especialmente de los que no pudieron ser clasificados, como “no relacionados” debido a la relación con el dispositivo investigado, es necesario hasta que se alcance el nivel de referencia o el participante permanezca estable. Si se encuentra una explicación clara, ésta debe introducirse en el CRD. Si el tipo de AA requiere la asistencia de otra persona, el sujeto será remitido al hospital local, y la información sobre la evolución del participante deberá registrarse también en el CRD correspondiente, aunque el participante se haya retirado del estudio por motivos de seguridad. El seguimiento de los AA se continuará hasta su resolución, con confirmación si el sujeto permanece estable o hasta que no sea posible el seguimiento.

## Notificación de acontecimientos adversos y deficiencias del dispositivo (DD)

*NOTA. El protocolo deberá especificar los acontecimientos adversos que tienen que ser notificados, los procedimientos para la notificación al promotor por parte del investigador, y las obligaciones del promotor en cuanto a notificación a las autoridades sanitarias. Se propone el texto siguiente para este apartado:*

El investigador principal comunicará todos los acontecimientos adversos graves o deficiencia del producto por email en las 24 horas siguientes a su conocimiento, quien, a su vez, en caso necesario, informará a las autoridades sanitarias. La información mínima a comunicar incluye la identificación del paciente, identificación del AA o DD, fecha de inicio, razón por la que se considera grave y nombre de la persona que comunica inicialmente el evento. Cualquier información adicional sobre los AAs inesperados o DD que se hayan notificado previamente deberá introducirse también en el formulario correspondiente, tan pronto como sea posible.

Las notificaciones se realizarán por *email/fax* y el investigador recogerá la información en el impreso correspondiente, Anexo 2 y 3, y será enviado a (*Debe quedar claro quien lleva la materiovigilancia*):

*Debe indicarse nombre, dirección, etc. de la persona/entidad responsable de recibir y gestionar los acontecimientos notificados.*

La *persona/entidad responsable* a su vez deberá notificar al promotor en menos de 24h. El promotor registrará detalladamente cualesquiera de los siguientes elementos:

a) cualquier tipo de acontecimiento adverso señalado en el plan de investigación clínica como determinante para la evaluación de los resultados de dicha investigación clínica;

b) todo acontecimiento adverso grave

c) toda deficiencia de un producto que hubiera podido conducir a un acontecimiento adverso grave si no se hubieran tomado las medidas adecuadas, no se hubiera intervenido, o las circunstancias hubieran sido menos favorables;

d) todo nuevo elemento sobre cualquier acontecimiento mencionado en las letras a) a c).

Asimismo, el *promotor/persona/ entienda responsable* debe informar a la AEMPS y CEIm de acuerdo con el Artículo 80(2) del Reglamento de Productos Sanitarios de la UE (2017/745), y otras leyes nacionales o requisitos normativos aplicables en los países en los que tenga lugar la investigación, de lo siguiente:

- Todos los AAG que tengan relación causal con el producto en investigación o el procedimiento, o cuya relación causal sea razonablemente posible.

- Las deficiencias del producto que pudieran haber conducido a un AAG si no se hubieran tomado las medidas adecuadas, no se hubiera producido una intervención o las circunstancias hubieran sido menos afortunadas.

- Cualquier nuevo descubrimiento relacionado con ambas situaciones (AAG y deficiencias).

El plazo de notificación dependerá de la gravedad del incidente. Cuando sea preciso para garantizar la notificación rápida, el promotor podrá presentar un informe inicial incompleto, seguido de uno completo. En el caso de España las notificaciones se realizarán a la AEMPS a través del buzón [psinvclinic@aemps.es](mailto:psinvclinic@aemps.es) mediante el formulario “**MDCG 2020-10/2 Rev1 “Guidance safety report form**”. Para las sospechas de acontecimientos que sean mortales, pongan en peligro la vida o daño severo, se deberá notificar en un plazo de 2 días naturales desde que se recibe el caso. Para el resto de los casos en un plazo de 7 días naturales desde que se recibe el caso.

El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos y los productos sanitario en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el ensayo y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento o del producto sanitario en investigación. Dicha comunicación se realizará según la legislación vigente.

* 1. **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.*

# Consideraciones éticas

## Consideraciones generales

*NOTA. Descripción de las consideraciones éticas relacionadas con el estudio. Declaración que especifique el cumplimiento de esta norma internacional y cualquier reglamentación regional o nacional, según proceda. Declaración que especifique que se ha cumplido cualquier requisito adicional impuesto por el CE o la autoridad reglamentaria, si procede.*

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, del CEIm y la conformidad de la Dirección de cada centro participante.

## 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.

* 1. **Consentimiento informado**

*NOTA. Descripción de los procedimientos relacionados con la obtención del consentimiento informado, quién lo obtendrá, otorgado por el participante o representante autorizados, … Descripción del proceso de consentimiento informado en circunstancias en las que el sujeto sea incapaz de otorgarlo.*

El investigador explicará a cada participante/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 (Anexo 4) en el que el participante 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. El médico también deberá escribir su nombre, fecha y firma de puño y letra.

Si el participante no puede leer o firmar los documentos puede obtenerse la firma de su representante legal autorizado.

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

## Población vulnerable (*Si procede*)

*NOTA. Descripción de la población vulnerable y del proceso de consentimiento informado específico. Descripción de la responsabilidad específica del CE.*

## Confidencialidad y protección de datos

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

*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).*

Toda la información recogida será tratada de manera estrictamente confidencial, de acuerdo a la normativa vigente (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 (GDPR), Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente, Ley 14/1986 General de Sanidad y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

La confidencialidad de los datos personales de los participantes se mantendrá, aunque sujeta a la necesidad, por parte del monitor, de verificar los datos originales frente a la historia clínica del sujeto. En el cuaderno de recogida de datos electrónico y en toda la correspondencia del estudio figurará tan solo el código del paciente, que consistirá en un número indicativo del centro seguido de un número de tres dígitos que se asignará por orden de inclusión. La correspondencia entre la identidad del paciente y este código será conservada en un documento aparte y custodiada por el equipo investigador. Toda la información revelada por el promotor al investigador será tratada de manera estrictamente confidencial. El investigador solo hará uso de esta información para el estudio que se describe en este protocolo. Se compromete, además, a no revelar dicha información a terceros, salvo a otros colegas o empleados que participen en la ejecución del estudio y que se hallen asimismo vinculados por las obligaciones de confidencialidad.

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 participante no aparecerá en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio.

Se podría transferir o compartir los datos a otros investigadores dentro o fuera del Espacio Económico Europeo (EEE) aplicando las medidas de seguridad necesarias para la protección de la información.

Puede que la legislación en algunos de estos países no sea tan estricta como la del Espacio Económico Europeo (EEE). Por lo tanto, para asegurar un nivel de protección apropiado de los datos personales, el promotor se asegurará de que las transferencias de datos respeten los derechos y confidencialidad, conforme a la normativa de protección de datos. Esta previsión únicamente será aplicable en los supuestos de transferencias fuera del EEE ya que, en caso contrario, resultará de aplicación el RGPD por lo que el régimen es idéntico. Todos los destinatarios de datos firmarán/aceptarán un Acuerdo de Transferencia de los Datos o un acuerdo de términos de uso equivalente en el que aceptarán no intentar volver a identificar a las participantes de la investigación.

## Uso de Inteligencia artificial.

*NOTA: Cuando el producto sanitario incorpore sistemas de inteligencia artificial (IA), o cuando se emplea IA en el entorno del ensayo clínico (por ejemplo, para análisis de datos, apoyo diagnóstico o monitorización), deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones éticas:*

*Transparencia y explicabilidad: Explicar claramente el funcionamiento, finalidad y implicaciones clínicas del sistema de IA.*

*Consentimiento informado especifico: Incluir información específica sobre el uso de IA en la hoja de información al paciente.*

*No discriminación y Equidad: Garantizar que el sistema no introduce sesgos que afecten a grupos vulnerables.*

*Supervisión humana: Las decisiones clínicas derivadas del uso de IA deben estar supervisadas por profesionales sanitarios.*

*Protección de datos: Cumplir con el RGPD y la LOPDGDD, incluyendo la realización de una EIPD si se tratan datos sensibles.*

*Responsabilidad y trazabilidad: Definir claramente quién es responsable del sistema de IA y documentar la trazabilidad de sus decisiones.*

*Cumplimiento normativo: Si la IA es de alto riesgo según el IA ACT, cumplir con los requisitos de evaluación, registro y supervisión.*

## Seguro

*NOTA. Especificar que se cuenta con una póliza de seguro, si procede.*

El promotor contratará una póliza de seguro de responsabilidad civil para todos los participantes 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.

Serán objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico de la persona sometida a la investigación clínica, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo, siempre que este no sea inherente a la patología objeto de estudio o a la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

El importe mínimo que se garantizará en concepto de responsabilidad será de 250.000 euros por persona sometida a la investigación clínica, pudiendo ser percibido en forma de indemnización a tanto alzado o de renta equivalente al mismo capital. Podrá establecerse un capital asegurado máximo o importe máximo de la garantía financiera por la investigación clínica y anualidad de 2.500.000 euros.

# Financiación

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

# Informes informe final

*NOTA. Los informes deben ajustarse al formato y contenido propuesto por el reglamento 2017/745 y la norma técnica ISO 14155.*

# 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 estudio tanto si fueran positivos como si fueran negativos.*

# Bibliografía

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

# 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.).*



## Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos

## Anexo 2: Formulario de notificación de AAG

## Anexo 3: Formulario de notificación de Deficiencia del Dispositivo

## Anexo 4: Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado