

PROTOCOLO DE ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN RETROSPECTIVO

TÍTULO: DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS PREDICTORES DE COMPLICACIONES EN COVID-19 Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES. Sub-proyecto: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES COVID-19 CON PERFIL SAM-LIKE: ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO (PROYECTO SAM-COVID)

CÓDIGO DE PROTOCOLO: FIS-INM-2020-03

Nº EUDRACT: N/A

VERSIÓN: 1.0 de 7 de abril 2020

INVESTIGADOR COORDINADOR: Jesús Rodríguez Baño

**PROMOTOR: Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)
Avda. Manuel Siurot, s/n – Edificio de Laboratorios, 6ª planta – 41013 Sevilla**

La información contenida en este documento es confidencial y es propiedad de la Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla 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 recibir el fármaco en investigación, así como en comunicaciones a las autoridades sanitarias, los comités de ensayos clínicos o aquellas personas que vayan a llevar a cabo el estudio.

FIRMA DEL PROMOTOR

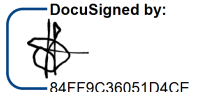
He leído el protocolo titulado "DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS PREDICTORES DE COMPLICACIONES EN COVID-19 Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES. Sub-proyecto: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES COVID-19 CON PERFIL SAM-LIKE: ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO (PROYECTO SAM-COVID) ", 1.0 de 7 de abril de 2020 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo y todas las leyes y normas que sean aplicables, incluidas, pero no limitadas a, las directrices de la Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

D. José Cañón Campos

Por parte de la Fundación Pública Andaluza para

La Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)

Cargo: Director Gerente

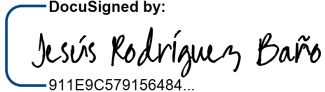
Firma: 
Fecha: 16/04/2020

FIRMA DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

He leído el protocolo titulado "DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS PREDICTORES DE COMPLICACIONES EN COVID-19 Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES. Sub-proyecto: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES COVID-19 CON PERFIL SAM-LIKE: ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO (PROYECTO SAM-COVID)", 1.0 de 7 de abril de 2020 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo y todas las leyes y normas que sean aplicables, incluidas, pero no limitadas a, las directrices de la Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Dr. Jesús Rodríguez Baño

Investigador Coordinador

Firma: 
911E9C579156484...
Fecha: 15/04/2020

FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL CENTRO

He leído el protocolo titulado “DETERMINACIÓN DE FENOTIPOS PREDICTORES DE COMPLICACIONES EN COVID-19 Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES. Sub-proyecto: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES COVID-19 CON PERFIL SAM-LIKE: ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO (PROYECTO SAM-COVID)”, 1.0 de 7 de abril de 2020 y acepto cumplir todo lo establecido en el mismo y todas las leyes y normas que sean aplicables, incluidas, pero no limitadas a, las directrices de la Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Dr./Dra.

Investigador Principal

Firma: _____

Centro:

Fecha: _____

Índice

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES.....	6
RESPONSABLES DEL ESTUDIO.....	7
RESUMEN DEL PROTOCOLO.....	8
PLAN DE TRABAJO. seguimiento.....	10
OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS. FUNDAMENTOS	11
REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA.....	12
MÉTODOS.....	13
ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES.....	16
MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.....	17
PLANES PARA LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	18
RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y ASIGNACIÓN DE TAREAS.....	19
MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO.....	22
CONSIDERACIONES PRÁCTICAS:.....	23
ANEXOS.....	24
Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos.....	24
Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador.....	24
Anexo 3: Conformidad del CEIC.....	24
Anexo 4: Ficha Técnica del medicamento investigado.....	24
Anexo 5: Memoria económica.....	24
Anexo 6: Centros participantes.....	24

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

INCLUIR TODAS LAS ABREVIATURAS DEL PROTOCLO

RESPONSABLES DEL ESTUDIO

Investigador Coordinador

Jesús Rodríguez Baño

Director de UGC Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Av. Fedriani 3.

41009 Sevilla.

Investigadores Principales

Se adjunta Anexo 5 con el listado de centros e Investigadores participantes.

PROMOTOR

FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA
(FISEVI)

RESUMEN DEL PROTOCOLO:

1. Identificación del promotor y dirección.

FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA (FISEVI)

HH.UU. Virgen del Rocío

Avda. Manuel Siurot, s/n

Edificio de Laboratorios, 6ª planta

41013 Sevilla

Tfno (sede Macarena): 600 162 458

Fax (sede Macarena): 95 500 80 15

2. Título del estudio.

Determinación de fenotipos predictores de complicaciones en COVID-19 y evaluación de la eficacia de tratamientos inmunosupresores. Sub-proyecto: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES COVID-19 CON PERFIL SAM-LIKE: ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO (PROYECTO SAM-COVID)

3. Código del protocolo (según normas oficiales de codificación).

FIS-INM-2020-03

4. Investigadores principales y dirección.

Ver anexo 5.

5. Tipo de centros donde se prevé realizar el estudio.

Estudio multicéntrico en el que participan al menos 14 hospitales españoles, aunque dicho listado de centros se podrá ampliar.

6. CEI que lo evalúa.

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío de Sevilla.

7. Objetivo principal.

El estudio consta de dos subproyectos:

El objetivo del sub-proyecto (1) es Identificar fenotipos predictores de necesidad de ventilación mecánica en la evaluación inicial de los pacientes y su evolución en los primeros días de ingreso, y el sub-proyecto (2) evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos inmunosupresores utilizados en pacientes sin ventilación mecánica con elevación de marcadores del síndrome de activación macrofágica. Se realizarán mediante estudios de cohortes retrospectivos multicéntricos, con análisis estadísticos avanzados para estudios observacionales.

El objetivo 1 servirá para estratificar los pacientes en su evaluación en Urgencias y decidir su ingreso y manejo inicial más o menos agresivo.

El objetivo 2 servirá para proporcionar las primeras evidencias sobre la eficacia clínica de los tratamientos inmunosupresores/inmunomoduladores en pacientes con un perfil bien definido por los criterios analíticos especificados; adicionalmente servirá para el diseño de ensayos aleatorizados.

8. Diseño.

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico que se realizará en Centros hospitalarios a nivel nacional.

9. Enfermedad o trastorno en estudio.

COVID-19

10. Datos del medicamento objeto del estudio.

Tratamientos inmunosupresores utilizados en pacientes sin ventilación mecánica con elevación de marcadores del síndrome de activación macrofágica.

11. Población en estudio y número total de sujetos.

Subproyecto FEN-COVID:

- **Criterios de Inclusión**

Pacientes adultos ingresados con COVID-19 confirmado por PCR en muestra nasofaríngea o del tracto respiratorio inferior.

- **Criterios de exclusión**

Ninguno

Subproyecto SAM-COVID:

- **Criterios de Inclusión**

- Pacientes adultos (18 años o más) ingresados con COVID-19 confirmado por PCR en muestra nasofaríngea o del tracto respiratorio inferior.
- Presentar en un día concreto (día 0), al menos:
 - o Un criterio clínico: fiebre 38°C o más o empeoramiento de la función respiratoria respecto de días previos, entendida como requerimiento de administración de mayores concentraciones de oxígeno para mantener una saturación de O₂ >92%.
 - o Un criterio analítico: ferritina >2000 ng/mL (o aumento en >1000 desde ingreso), d-dímeros >1500 µg/mL (o aumento a más del doble en 24h) o IL6 >50 pg/mL.
- El día 0 ha sido anterior al 30 de marzo de 2020.
- **Criterios de exclusión**
 - Estar en ventilación mecánica en el día 0.
 - Decisión previa al día 0 de no progresar en el tratamiento si empeoramiento.
 - Haber recibido durante el ingreso y previamente al día 0 tratamiento con esteroides, tocilizumab u otros inmunosupresores, o inmunoglobulinas.

12. Calendario. (Indicar los periodos en trimestres)

Protocolo finalizado, base de datos online: día 3

Aprobación por comité: día 7

Inicio de inclusión de casos y recogida de los datos: día 14

Análisis finalizado: día 21

Informe de resultados para su uso: día 23

Publicación preprint: día 30

13. Fuente de financiación.

No existe ninguna compensación económica para los pacientes o los investigadores, y se ha solicitado financiación en la convocatoria extraordinaria de proyectos de investigación sobre el sars-cov-2 y la enfermedad COVID-19

PLAN DE TRABAJO (TAREAS, HITOS Y CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO).

<u>Mes-Año</u>	<u>Tarea</u>	<u>Responsable</u>
Abril 2020	Autorizaciones	FISEVI / Investigadores Principales
Abril 2020	Introducción de datos en base de datos y depuración de la misma	Investigadores Principales y colaboradores
Mayo 2020	Elaboración informe final	Investigadores Principales y colaboradores

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS. FUNDAMENTOS.

1. Identificar fenotipos predictores de necesidad de ventilación mecánica en la evaluación inicial de los pacientes y su evolución en los primeros días de ingreso (subproyecto FEN-COVID)
2. Evaluar la eficacia de los tratamientos inmunosupresores utilizados en pacientes con elevación de marcadores del síndrome de activación macrofágica, en términos de tasa de ventilación mecánica o mortalidad (subproyecto SAM-COVID)

Subproyecto FEN-COVID:

- Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo que incluye los 100 primeros pacientes con COVID-19 ingresados en más de 20 centros hospitalarios españoles.

Criterios de inclusión: pacientes adultos ingresados con COVID-19 confirmado por PCR en muestra nasofaríngea o del tracto respiratorio inferior.

Criterios de exclusión: ninguno.

- Variable resultado: necesidad de ventilación mecánica o muerte hasta el día 21.

- Variables de exposición: demográficas, comorbilidades, analíticas, radiográficas, duración y tipo de síntomas, escalas generales y específicas de gravedad al ingreso; las variables que procedan se analizarán además en el día 5, así como los tratamientos recibidos.

- Calidad de los datos: se evaluarán para consistencia y se remitirán queries de datos faltantes o no coherentes.

- Análisis: la generación de los fenotipos se realizará en una subcohorte elegida aleatoriamente de 2/3 y se validará en el 1/3 restante. El desarrollo será como en Seymour et al, JAMA 2019. Primero, se evaluarán las correlaciones de las variables individuales; se realizará una imputación múltiple para los datos perdidos; las variables altamente correlacionadas entre sí se excluirán. Se usarán gráficos OPTICS (ordering points to identify the clustering structure) para identificar la estrategia de agrupación. Se optimizará el tamaño de los grupos de variables; se realizará una evaluación visual de la distribución de los patrones de variables mediante gráficos de vecindad estocástica, alluvial plots y corddiagrams.

Subproyecto SAM-COVID

- Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico

Criterios de inclusión:

Pacientes adultos (18 años o más) ingresados con COVID-19 confirmado por PCR en muestra nasofaríngea o del tracto respiratorio inferior.

Presentar en un día concreto (día 0), al menos:

- Un criterio clínico: fiebre 38°C o más o empeoramiento de la función respiratoria respecto de días previos, entendida como requerimiento de administración de mayores concentraciones de oxígeno para mantener una saturación de O₂ >92%.
- Un criterio analítico: ferritina >2000 ng/mL (o aumento en >1000 desde ingreso), d-dímeros >1500 µg/mL (o aumento a más del doble en 24h) o IL6 >50 pg/mL.

El día 0 ha sido anterior al 30 de marzo de 2020.

Criterios de exclusión:

Estar en ventilación mecánica en el día 0.

Decisión previa al día 0 de no progresar en el tratamiento si empeoramiento.

Haber recibido durante el ingreso y previamente al día 0 tratamiento con esteroides, tocilizumab u otros inmunosupresores, o inmunoglobulinas.

- Variable resultado:

Principal: Variable compuesta, tiempo hasta la necesidad de ventilación mecánica o muerte hasta el día 21 contado desde el día 0.

Secundarias: días hasta la ventilación mecánica, días hasta la muerte, infección secundaria, hemorragia digestiva, cambio en escala OMS.

- Variable de exposición principal:

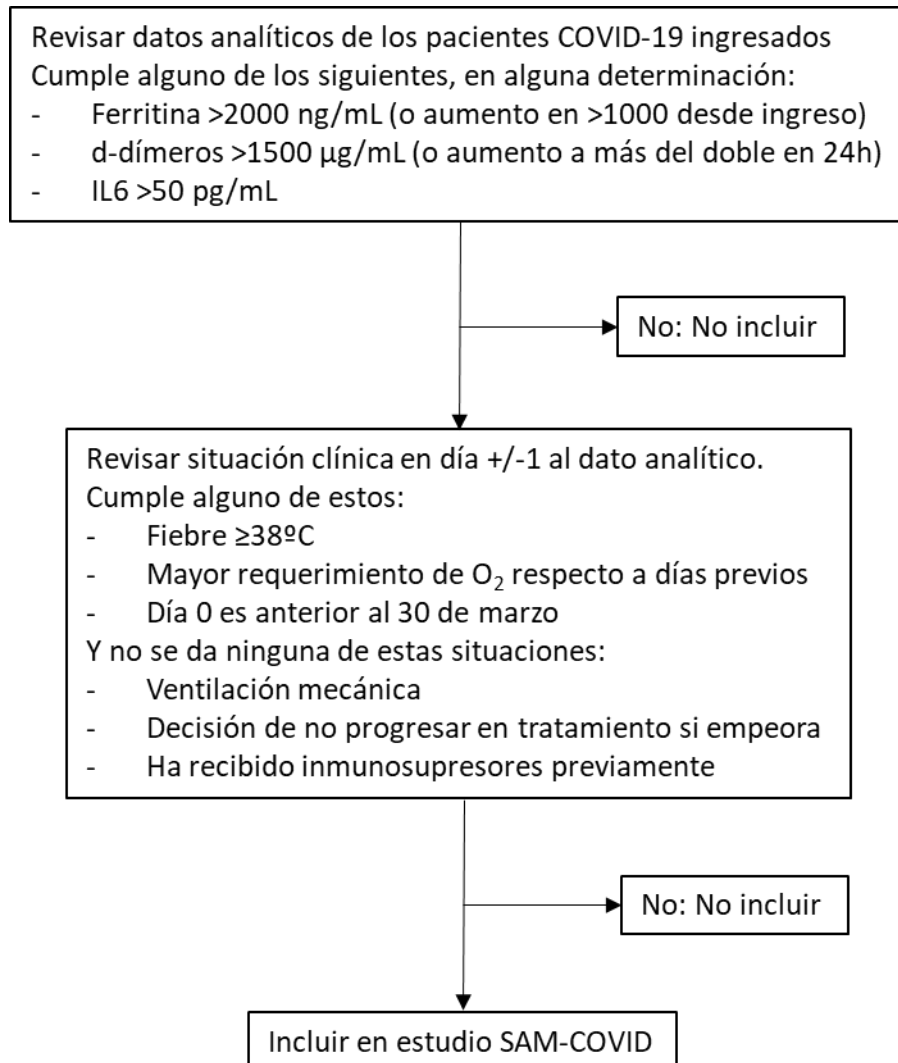
Tratamiento o no con esteroides en bolos (especificando dosis), tocilizumab, inmunoglobulinas, sarilumab, anakinra u otros fármacos inmunosupresores.

Variables potencialmente confusoras: centro, demográficas, comorbilidades, analíticas, radiográficas, duración y tipo de síntomas, escalas generales y específicas de gravedad al ingreso, tratamientos antivirales recibidos.

- Calidad de los datos: Se evaluarán para consistencia y se emitirán queries.

- Análisis estadístico: No se hace estimación específica de tamaño muestral, aunque se pretenden incluir al menos 200 pacientes, con una frecuencia de evento principal del 30%, lo que permitiría controlar el efecto del tratamiento inmunosupresor por unas 5-7 variables confusoras. Se realizará un análisis de la asociación del tratamiento con la variable resultado tras cálculo de propensity score de cada fármaco respecto al no tratamiento, que se usará como variable de ajuste en regresión logística, mediante el inverso de la probabilidad de su peso, y para apareamiento.

Para la selección de casos deben incluirse también los pacientes con criterios de inclusión y ninguno de exclusión que no hayan recibido corticoides o inmunosupresores después del día 0 ya que estos sirven de grupo control.



REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA.

La infección por SARS-CoV-2 tiene un espectro clínico que va desde la infección asintomática a la infección respiratoria grave con desarrollo de distress respiratorio y muerte. El porcentaje de pacientes que tiene una infección de gravedad crítica se estimó en el 5% en China (Wu, McGoogan. JAMA 2020), pero entre los pacientes que precisan ser ingresados por requerimientos de tratamiento de soporte, hasta el 17% de los pacientes requirieron ventilación mecánica (Wang et al, JAMA 2020). Poder predecir qué pacientes van a requerir ventilación mecánica sería de gran utilidad en el manejo inicial de los pacientes. Asimismo, disponer de datos observacionales que evalúen qué tratamientos pueden evitar este desenlace sería de utilidad para el manejo de los pacientes y el diseño de ensayos aleatorizados.

Los factores de riesgo para la mortalidad o necesidad de ingreso en UCI en COVID-19 no son bien conocidos, más allá del evidente impacto de la edad y las comorbilidades. Se han descrito como potenciales factores predictores la disnea (pero esta es habitual en los pacientes que ingresan), la linfopenia al ingreso, sobre todo si esta empeora posteriormente, la elevación de diversas citoquinas, ferritina y D-dímeros, y la existencia de infección secundaria (Wang et al, JAMA 2020; Ruan et al, Intensive Care 2020; Tan et al, <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029074>; Guang et al, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20027664>). Sin embargo, los estudios realizados tienen muy importantes limitaciones, como son el no control de la confusión o el no especificar el momento en que se mide la exposición a los factores estudiados. La situación en que es más importante conocer los factores predictores del pronóstico es en la valoración en Urgencias, en pacientes que aún no presentan insuficiencia respiratoria grave, para poder decidir el ingreso y eventual tratamiento. Para evaluar los factores predictores planteamos una metodología de identificación de fenotipos predictores de complicaciones que obliguen a la ventilación mecánica, similar a la empleada en un estudio que identificó y validó fenotipos pronósticos en pacientes con sepsis (Seymour et al, JAMA 2019).

En cuanto al tratamiento, parece claro que la patogenia de la infección grave incluye dos periodos, uno en el que la clave es la replicación viral en el aparato respiratorio (periodo en el que se plantea que el tratamiento antiviral pueda prevenir las complicaciones), y otro posterior en el que ocurre una reacción inflamatoria que se ha caracterizado en algunos pacientes por la aparición de un síndrome similar al de activación macrofágica

aguda, con liberación de citoquinas inflamatorias ("tormenta citoquímica") y para el que se plantean tratamientos inmunosupresores (Zhang et al, Clin Immunol 2020).

De hecho, los protocolos de manejo en muchos centros incluyen monitorización de D-dímeros, ferritina e IL6 para identificar precozmente los pacientes que están desarrollando este síndrome y poder utilizar en ese momento estos fármacos (pulsos de esteroides, tocilizumab, otros monoclonales específicos, inmunoglobulinas, etc.) con la intención de frenar la progresión y evitar la necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, la utilidad de estos fármacos no es bien conocida, y para plantear un ensayo aleatorizado convendría saber si es ético compararlos con un brazo sin tratamiento, o qué fármacos habría que comparar. Por tanto, disponer de datos observacionales que controlen adecuadamente la confusión sería de gran utilidad.

Para realizar estos estudios contamos con la posibilidad de analizar los datos de una cohorte nacional (COVID@Spain) coordinada desde SEIMC y REIPI, y con una cohorte específica adicional.

MÉTODOS:

1. Diseño y justificación.

Subproyecto FEN-COVID:

Estudio de cohortes retrospectivo que incluye los 100 primeros pacientes con COVID-19 ingresados en más de 20 centros hospitalarios españoles.

Subproyecto SAM-COVID:

- Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, que será llevado a cabo en Centros Hospitalarios del territorio nacional

2. Población de estudio.

Subproyecto FEN-COVID:

Pacientes adultos ingresados con COVID-19 confirmado por PCR en muestra nasofaríngea o del tracto respiratorio inferior.

Subproyecto SAM-COVID:

Pacientes adultos (18 años o más) ingresados con COVID-19 confirmado por PCR en muestra nasofaríngea o del tracto respiratorio inferior.

3. Fuente de información.

La fuente de información será la historia clínica de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR en muestra nasofaríngea o del tracto respiratorio inferior, durante el periodo marzo – abril 2020.

4. Definición operativa de variables de resultado, exposición y otras.

Subproyecto FEN-COVID:

- Variable resultado: necesidad de ventilación mecánica o muerte hasta el día 21.
- Variables de exposición: demográficas, comorbilidades, analíticas, radiográficas, duración y tipo de síntomas, escalas generales y específicas de gravedad al ingreso; las variables que procedan se analizarán además en el día 5, así como los tratamientos recibidos.

Subproyecto SAM-COVID:

Variabes resultados:

Principal: Variable compuesta, tiempo hasta la necesidad de ventilación mecánica o muerte hasta el día 21 contado desde el día 0.

Secundarias: días hasta la ventilación mecánica, días hasta la muerte, infección secundaria, hemorragia digestiva, cambio en escala OMS.

Variabes de exposición:

Variable de exposición principal: tratamiento o no con esteroides en bolos (especificando dosis), tocilizumab, inmunoglobulinas, sarilumab, anakinra u otros fármacos inmunosupresores.

Variabes potencialmente confusoras: centro, demográficas, comorbilidades, analíticas, radiográficas, duración y tipo de síntomas, escalas generales y específicas de gravedad al ingreso, tratamientos antivirales recibidos.

5. Tamaño de la muestra previsto y bases para su determinación.

Aproximadamente se preveen reclutar 100 pacientes, en el Sub-proyecto FEN-COVID. El sub-proyecto SAM-COVID, prevé al menos reclutar 200 pacientes aunque no se hace una estimación específica del tamaño muestral ya que dependerá de la frecuencia en la que ocurre evento principal.

6. Métodos para la obtención de los datos.

Los datos de los pacientes se obtendrán de la Historia Clínica del paciente. En todo momento, los datos se recogerán de forma anonimizada, garantizando la confidencialidad de los participantes en el estudio, de acuerdo a lo estipulado en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

7. Manejo de los datos.

Los datos se recogerán en CRD electrónico. Los CRD estarán numerados con un código para garantizar la confidencialidad de la muestra y los datos.

8. Análisis de los datos.

Calidad de los datos: se evaluarán para consistencia y se remitirán queries de datos faltantes o no coherentes.

Subproyecto FEN-COVID:

- Análisis estadístico: la generación de los fenotipos se realizará en una subcohorte elegida aleatoriamente de 2/3 y se validará en el 1/3 restante. El desarrollo será como en Seymour et al, JAMA 2019. Primero, se evaluarán las correlaciones de las variables individuales; se realizará una imputación múltiple para los datos perdidos; las variables altamente correlacionadas entre sí se excluirán. Se usarán gráficos OPTICS (ordering points to identify the clustering structure) para identificar la estrategia de agrupación. Se optimizará el tamaño de los grupos de variables; se realizará una evaluación visual de la distribución de los patrones de variables mediante gráficos de vecindad estocástica, alluvial plots y corddiagrams.

Subproyecto SAM-COVID:

Análisis estadístico: No se hace estimación específica de tamaño muestral, aunque se pretenden incluir al menos 200 pacientes, con una frecuencia de evento principal del 30%, lo que permitiría controlar el efecto del tratamiento inmunosupresor por unas 5-7 variables confusoras. Se realizará un análisis de la asociación del tratamiento con la variable resultado tras cálculo de propensity score de cada fármaco respecto al no tratamiento, que se usará como variable de ajuste en regresión logística, mediante el inverso de la probabilidad de su peso, y para apareamiento.

9. Control de calidad.

Todos los datos de carácter personal necesarios para el desarrollo del estudio serán recabados y tratados de conformidad con lo previsto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos), la normativa española vigente en la materia de protección de datos, y el artículo 16.3 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES:

1. Consideraciones sobre información a los sujetos.

El estudio se llevará a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences –CIOMS-, Ginebra, 1991), así como la Declaración de Helsinki (revisión de Tokio, Octubre de 2004). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación.

Teniendo en cuenta que se trata de un estudio observacional y retrospectivo, no hay beneficios y / o riesgos esperados para los pacientes incluidos en el estudio.

2. Confidencialidad de los datos.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de Diciembre, de Protección de Datos personales y garantía de los derechos digitales. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, el paciente podrá ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el estudio. Así pues, los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal y colaboradores de cada centro podrán relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad del paciente no será revelada a persona alguna salvo excepciones: personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente; en caso de urgencia médica o requerimiento legal (autoridades sanitarias: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Comité Local de Ensayos Clínicos).

Los datos de este estudio se utilizarán únicamente para los fines específicos del mismo.

3. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

En este estudio no se interferirá con los hábitos de prescripción porque los pacientes se incluirán en el estudio una vez que su médico le haya prescrito el tratamiento que haya considerado oportuno y no podrá modificarse durante el seguimiento.

4. MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.

La notificación de sospechas de reacciones adversas que se detecten en el transcurso de este estudio, seguirá lo dispuesto en el RD 577/2013 de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, así como el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, el Real Decreto 1616/2009, de 26 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos, el Reglamento (UE) 2017/745, del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017, sobre productos sanitarios, los principios éticos, metodológicos y de protección de los sujetos participantes en la investigación clínica recogidos en el Real Decreto 1090/2015.

Las sospechas de reacciones adversas graves (SRAG) que ocurran, tanto con el/los medicamento/s en estudio como con los comparadores si los hubiera, se notificarán de forma expeditiva, mediante la cumplimentación del formulario de reacciones adversas graves identificando el estudio del que procede y el nombre comercial cuando sea posible (si no lo fuera, indicar principio activo.)

En el caso de que el paciente tenga una SRAG con un medicamento que no forme parte del estudio será el investigador quien lo notifique mediante el envío de la tarjeta amarilla al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente.

5. PLANES PARA LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

La primera publicación se realizará con los datos de todos los centros analizados. No será admisible la publicación parcial de resultados.

La publicación se realizará en revistas científicas o de difusión pública, con mención del Comité Ético que evaluó el estudio.

6. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y ASIGNACIÓN DE TAREAS. FORMA DE SUMINISTRO DEL MEDICAMENTO. FINANCIACIÓN.

No existe ninguna compensación económica para los pacientes o los investigadores, y se ha solicitado financiación en la convocatoria extraordinaria de proyectos de investigación sobre el sars-cov-2 y la enfermedad COVID-19

MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO.

Cualquier modificación que se realice del presente protocolo, se registrará en este apartado.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS:

1. Informes de seguimiento y final.

De conformidad con lo dispuesto en el punto 8.2 de la Orden SAS/3470/2009, el Promotor enviará un informe de seguimiento anual y final.

2. Difusión de los resultados

1. La publicación de este estudio observacional, retrospectivo, se realizará en revistas científicas.
2. Se mantiene siempre el anonimato de los pacientes inscritos.
3. Los resultados o conclusiones de este estudio serán principalmente en revistas científicas antes de ser liberadas a público no relacionado con la salud.

ANEXOS (no incluido en el protocolo):

Anexo 1: Cuaderno de recogida de datos.

Anexo 2: Compromiso del investigador coordinador.

Anexo 3: Conformidad/Dictamen del 1º CEIm que ha evaluado el estudio.

Anexo 4: Memoria económica

Anexo 5: Centros participantes.