

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
OFICINA GENERAL DE INVESTIGACION Y
TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA**

PROCEDIMIENTO

**PARA LA GESTIÓN DE INFORMACIÓN DE
SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS
AUTORIZADOS**



Lima, 11 de enero de 2021



| | | |
|--|--|----------------|
| | PROCEDIMIENTO | Edición N°1 |
| | PARA LA GESTIÓN DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS | |

1. OBJETIVO

Describir las acciones a tomar por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) en relación con los eventos adversos serios (EAS), reacciones adversas serias (RAS), sospechas de reacciones adversas serias inesperadas y comunicaciones de seguridad que alteren el balance beneficio/riesgo del producto en investigación o tengan impacto en la conducción del estudio.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente procedimiento es aplicable al personal del Equipo Funcional de Ensayos Clínicos, Dirección Ejecutiva de Investigación y Dirección General de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS).

3. BASE LEGAL

- a) Ley General de Salud Ley N° 26842 y sus modificatorias
- b) Decreto Legislativo N° 1504, que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades
- c) Decreto Supremo N° 008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud y sus modificatorias
- d) Decreto Supremo N° 021-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Ensayos Clínicos y su fe de erratas.
- e) Resolución Jefatural N° 279-2017-J-OPE/INS, que aprueba el Manual de Procedimientos de Ensayos Clínicos.
- f) Resolución Ministerial N°233-2020-MINSA, que aprueba el Documento Técnico Consideraciones Éticas para la investigación en salud con seres humanos.
- g) Resolución Directoral N°160-2019-OGITT/INS que aprueba la Guía del Usuario Externo para el Reporte de Seguridad en Ensayos Clínicos.
- h) Resolución Jefatural N° 175-2013-J-OPE/INS, que aprueba la Directiva N°001- INS/OGAT-V.04. "Directiva para la Planificación, Elaboración, Revisión, Aprobación, Difusión y Actualización de los Documentos del Sistema de Gestión del Instituto Nacional de Salud".
- i) Resolución de Superintendencia N° 101-2020-SUSALUD/S, que aprueba el Reglamento de Sanciones de Profesionales de Salud.



4. DISPOSICIONES GENERALES

4.1. Definiciones, abreviaturas y referencias

Para fines del presente procedimiento se aplican las siguientes definiciones, abreviaturas y referencias:

- a) **Alerta:** Situación de vigilancia o atención ante la probabilidad de un evento adverso





PROCEDIMIENTO

PARA LA GESTION DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS

Edición
N°1

- b) **Causalidad de un EA en ensayos clínicos:** Resultado de análisis de la imputabilidad y de la evaluación Inicial de la relación entre la administración de un producto en investigación y la aparición de un evento adverso. Lleva a determinar una categoría de causalidad: definitiva, probable, posible, condicional, improbable o no relacionada.
- c) **Comité consultor de seguridad del producto en investigación:** Es un grupo que se conforma a solicitud de la alta dirección de OGITT, para la evaluación de los EAS notificados cuya determinación de causalidad no sea clara. El comité consultor estará conformado por uno o más representantes de la OGITT, un representante de la ANM y un experto en el diagnóstico y manejo del evento reportado. El líder del comité será designado por la dirección general OGITT.
- d) **Evento adverso (EA):** Cualquier acontecimiento o situación perjudicial para la salud del sujeto de investigación, a quien se le está administrando un producto en investigación, y que no necesariamente tiene una relación causal con la administración del mismo. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado; incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto en investigación; esté o no relacionado con éste.
- e) **Evento adverso serio (EAS):** Cualquier evento adverso que produzca la muerte, amenace la vida del sujeto de investigación, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o de lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación se tratarán también como serios aquellos eventos que desde el punto de vista médico, pueden poner en peligro al sujeto de investigación o requerir una intervención para prevenir uno de los resultados señalados inicialmente en esta definición.
- f) **Evento adverso de interés especial (AESI):** Un evento adverso de especial interés es un evento adverso que puede ser serio o no serio y podría incluir eventos que podrían ser precursores potenciales o pródromos de afecciones médicas más graves en personas susceptibles. Dichos eventos deben describirse en protocolos o enmiendas al protocolo, y deben proporcionarse instrucciones a los investigadores sobre cómo y cuándo deben informarse al patrocinador.
- g) **Medidas urgentes de seguridad:** Medidas que deben ser tomadas para eliminar un peligro inmediato para la salud o seguridad del sujeto de investigación.
- h) **Notificación de reportes de eventos adversos:** información que remite el patrocinador u OIC al órgano competente del INS en forma estricta de acuerdo con la normativa vigente.
- i) **Reacción adversa:** Es cualquier evento adverso en el que existe una relación causal claramente definida con un producto de investigación o existe al menos una posibilidad razonable de relación causal, que se presenta independientemente de la dosis administrada.
- j) **Reacción adversa seria (RAS):** Es cualquier reacción adversa que resulte en muerte, sea potencialmente mortal, requiera hospitalización o prolongación de la hospitalización, produzca discapacidad o incapacidad permanente o importante, provoque una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como serios aquellos eventos que, desde el punto de vista médico,



| | | |
|--|--|------------------------|
| | PROCEDIMIENTO | Edición N°1 |
| | PARA LA GESTIÓN DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS | |

pueden poner en peligro al sujeto de investigación o requerir una intervención para prevenir uno de los resultados señalados inicialmente en esta definición.

- k) **Reporte de eventos adversos:** Acción y efecto de informar, dar aviso, de los eventos adversos procedentes de una investigación clínica. Dicha información puede ser proporcionada por el investigador principal, sujeto de investigación o un tercero.
- l) **Sospecha de reacción adversa seria e inesperada (SUSAR):** Es cualquier evento adverso serio en el que existe al menos una posibilidad razonable de relación causal con el producto en investigación y cuya naturaleza o gravedad no está descrita en el manual del investigador y/o ficha técnica.
- m) **Reas-Net:** Sistema de Reporte Virtual de Eventos Adversos Serios.

4.2. Recepción de información de seguridad de EC a la OGITT:

Modalidades de presentación del EAS y/o comunicaciones de seguridad notificados a la OGITT:

- a) Presencial.- cuando se apersonan a las instalaciones de la OGITT del INS.
- b) No Presencial.- cuando se reporta a través de los siguientes medios:
 - A través de los correos electrónicos siguientes: ensayosclnicosocovid@ins.gob.pe, consultaensayos@ins.gob.pe y mesadepartesvirtual@ins.gob.pe.
 - Mediante documento formal presentado a través de mesa de partes del INS.
 - Mediante comunicación telefónica, radial o televisiva.
 - A través del sistema virtual REAS-NET.

Las modalidades de presentación del EAS o comunicación de seguridad, será registrada y atendida únicamente si contiene como mínimo la información siguiente:

- Datos del ensayo clínico. - el número, código del sujeto de investigación. descripción clara de los hechos o síntomas presentados como resultando de haber participado en el ensayo clínico.
- Datos de la persona natural que ingresa el reporte del EAS.- nombre completo, N° D.N.I, carnet de extranjería, domicilio, número telefónico, correo electrónico, vínculo laboral con el Centro de Investigación donde se ejecuta el ensayo clínico y/o parentesco con el sujeto de investigación.
- La descripción de los hechos relacionados al EAS deben ser expuestos de forma detallada y coherente.

La información recibida por los medios oficiales de la OGITT del INS, debe ser canalizada por la mesa de partes del INS para que se le asigne un código de registro de expediente en SIGANET, luego se deriva al Equipo Funcional de ensayos clínicos.

Excepcionalmente de existir una denuncia en contra del patrocinador o personal vinculado a la ejecución de ensayos clínicos en los cuales se presente un EAS atribuible





PROCEDIMIENTO

PARA LA GESTIÓN DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS

Edición
N°1

al incumplimiento de las disposiciones establecidas en el Reglamento de Ensayos Clínicos, estas serán gestionadas según la gravedad del caso aplicándose las medidas de seguridad dispuestas en el citado reglamento y/o serán notificadas a las oficinas y/o entidades administrativas competentes para las acciones respectivas.

5. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

5.1. Actividades de los actores involucrados en la vigilancia de eventos adversos de EC

5.1.1. Actividades del Área de Evaluación de ensayos clínicos.

a) Los evaluadores de vigilancia del producto en investigación deben:

- Revisar periódicamente los eventos adversos serios, SUSAR y reacciones adversas serias inesperadas que son notificados a través del REAS-NET.
- Analizar los eventos adversos serios o reacciones adversas inesperadas graves y gestaciones.
- Coordinar y solicitar información adicional del protocolo al evaluador del ensayo clínico.
- Informar sobre aquellos eventos adversos serios que requieran una inspección u otra medida de acción contemplada en el Reglamento de Ensayos Clínicos.
- Solicitar mayor información al patrocinador frente a la notificación vía REAS NET de un EAS cuya determinación para la catalogación de causalidad no sea clara o sea discordante entre el investigador y el patrocinador dentro de los tres días hábiles siguientes un informe que detalle lo acontecido sobre el caso en referencia, señalando como se realizó la determinación de causalidad; así como su plan de vigilancia para los EAS de acuerdo al tipo de producto en investigación, si correspondiera.
- Informar las comunicaciones realizadas por el patrocinador referentes a contaminación del producto de investigación, falta de eficacia u otra que altere la conducción del ensayo clínico o el balance beneficio/riesgo a la Dirección General y Ejecutiva de la OGITT; para consensuar las acciones o medidas pertinentes frente a lo reportado.
- Informar al Comité Consultor de seguridad del producto en investigación, toda la información relacionada a los reportes de seguridad del producto en investigación.



b) Los evaluadores del ensayo clínico deben:

- Informar y coordinar con el evaluador de vigilancia y/o Comité Consultor de seguridad del producto en investigación los aspectos técnicos del EC sobre las medidas de seguridad notificadas por el patrocinador sobre el monitoreo de eventos adversos serios, reacciones adversas inesperadas graves, embarazos o riesgos identificados en el ensayo clínico.



| | | |
|--|--|------------------------|
| | PROCEDIMIENTO | Edición N°1 |
| | PARA LA GESTION DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS | |

5.1.2. Actividades del equipo de inspecciones:

- Analizar la pertinencia de la ejecución de una visita de inspección ordinaria o extraordinaria al centro de investigación por criterios de seguridad del producto en investigación.
- Coordinar con el Comité de seguridad del producto en investigación las actividades a desarrollar en la visita de inspección ordinaria o extraordinaria al centro de investigación.
- Proponer medidas de seguridad contempladas en el Reglamento de Ensayo Clínico.
- Atender toda situación de queja o reclamo, que realice un participante del ensayo u otro, y que haya sido recepcionado por la OGITT, en la cual se manifieste una supuesta falta de atención del investigador principal por un evento adverso serio, de una mala praxis o incumplimiento a las buenas prácticas clínicas u otras establecidas en el Reglamento de Ensayos y normas conexas; siendo las acciones a realizar:
 - o Analizar la información proporcionada por el sujeto de investigación a través del correo electrónico, formulario o llamada telefónica. Fruto de este análisis se decidirá la posibilidad de ejecutar una inspección extraordinaria, que incluye entrevistar a los pacientes.
 - o De optarse por la Inspección, en la elaboración del Acta de Inspección podría proponerse una o más medidas de seguridad al investigador principal y/o al Patrocinador.
 - o Elaborar el informe de la inspección al centro y proyecto de oficio que comunica al patrocinador y Comité Institucional de Ética en Investigación la medida de seguridad.
 - o Dependiendo de la(s) falta(s) al cumplimiento de las buenas prácticas clínicas por parte del investigador principal, el equipo de inspecciones recomienda a la OGITT se dirija al CMP para sugerir medidas disciplinarias, deontológicas y otras de acuerdo a la competencia del CMP.

5.1.3. Actividades del Comité de seguridad del producto en investigación:

En caso se decida su conformación, a solicitud de la Dirección General de OGITT, sus actividades serán:

- Evaluar los eventos adversos serios, reacciones inesperadas graves y otras comunicaciones de seguridad que produzcan desbalance beneficio/riesgo del producto de investigación o afecten la conducción del ensayo clínico.
- Evaluar los casos de terminaciones tempranas de embarazo, abortos y malformaciones, a solicitud del equipo de vigilancia.
- Solicitar información adicional al patrocinador que detalle los pormenores de lo acontecido sobre el caso en referencia.
- Después de la evaluación de los eventos adversos serios o comunicaciones de seguridad en donde la evidencia demuestra que atenta contra el bienestar de los





PROCEDIMIENTO

PARA LA GESTIÓN DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS

Edición
N°1

pacientes o la conducción del ensayo clínico, las acciones posibles de ser propuestas serán:

- ✓ Inspeccionar el centro de investigación.
- ✓ Inmovilización del producto en investigación.
 - Se procederá a inmovilizar el lote del producto en investigación en el centro de investigación y otros centros de investigación o lugares donde se encuentre almacenado.
 - Solicitar al Patrocinador o representante legal del patrocinador en el país informar en 48 horas por escrito o por email la cantidad de producto en investigación inmovilizado por centro de investigación y las medidas u acciones que se tomarán con los participantes enrolados del estudio.
- ✓ Suspensión del ensayo clínico en el centro de investigación.
- ✓ Suspensión del ensayo clínico.

Las decisiones y recomendaciones del comité son emitidas mediante un informe que contiene recomendaciones dirigidas al Director General de la OGITT, para su implementación inmediata según corresponda.

5.1.4. Actividades de la Dirección Ejecutiva y General de la OGITT

5.1.4.1. Director (a) General de OGITT:

- Crear el Comité Consultor de seguridad del producto en investigación, conformado por uno o más representantes de la OGITT, un representante de la ANM y un experto en el uso del producto en investigación. El líder del comité será designado por la dirección general OGITT; para la evaluación de los EAS notificados cuya determinación de causalidad no sea clara.
- Informar a la jefatura institucional mediante el traslado del informe final de los EAS reportados.

5.1.4.2. Director (a) Ejecutiva de OEI:

- Revisa y da conformidad a los documentos generados por el EEC.
- Participa activamente en la determinación de las acciones específicas en el marco del EAS notificado.




5.2. Acciones posteriores a la evaluación de la información de seguridad

- 5.2.1. Luego de haber realizado y evaluado el EAS, el evaluador de vigilancia del producto en investigación del AEC elabora el proyecto de informe de la evaluación realizada. El informe debe reflejar el análisis crítico del EAS, así como, contener los comentarios y juicio crítico basado en la evidencia científica revisada. De ser necesario, contar con información adicional respecto a la información de seguridad notificada, se elabora el proyecto de oficio al patrocinador, otorgándole un tiempo no mayor de 3 días hábiles para dar respuesta a lo solicitado.



- 5.2.2. En caso de Alertas de Seguridad de Agencias de Alta Vigilancia Sanitaria (FDA, EMA,

| | | |
|---|--|------------------------|
|  | PROCEDIMIENTO | Edición N°1 |
| | PARA LA GESTION DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS | |

Health Canadá, MHRA y las descritas en el DS 016-2011/SA) o comunicaciones de seguridad por parte del patrocinador donde se atente contra el bienestar del paciente o la conducción del ensayo clínico, el evaluador de ensayos clínicos del AEC elabora el proyecto de informe de la evaluación realizada y proyecto de oficio en caso corresponda solicitar información adicional o requerir una acción adicional por parte del patrocinador. El informe debe reflejar el análisis crítico del evento, así como, contener los comentarios y juicio crítico basado en la evidencia científica revisada.

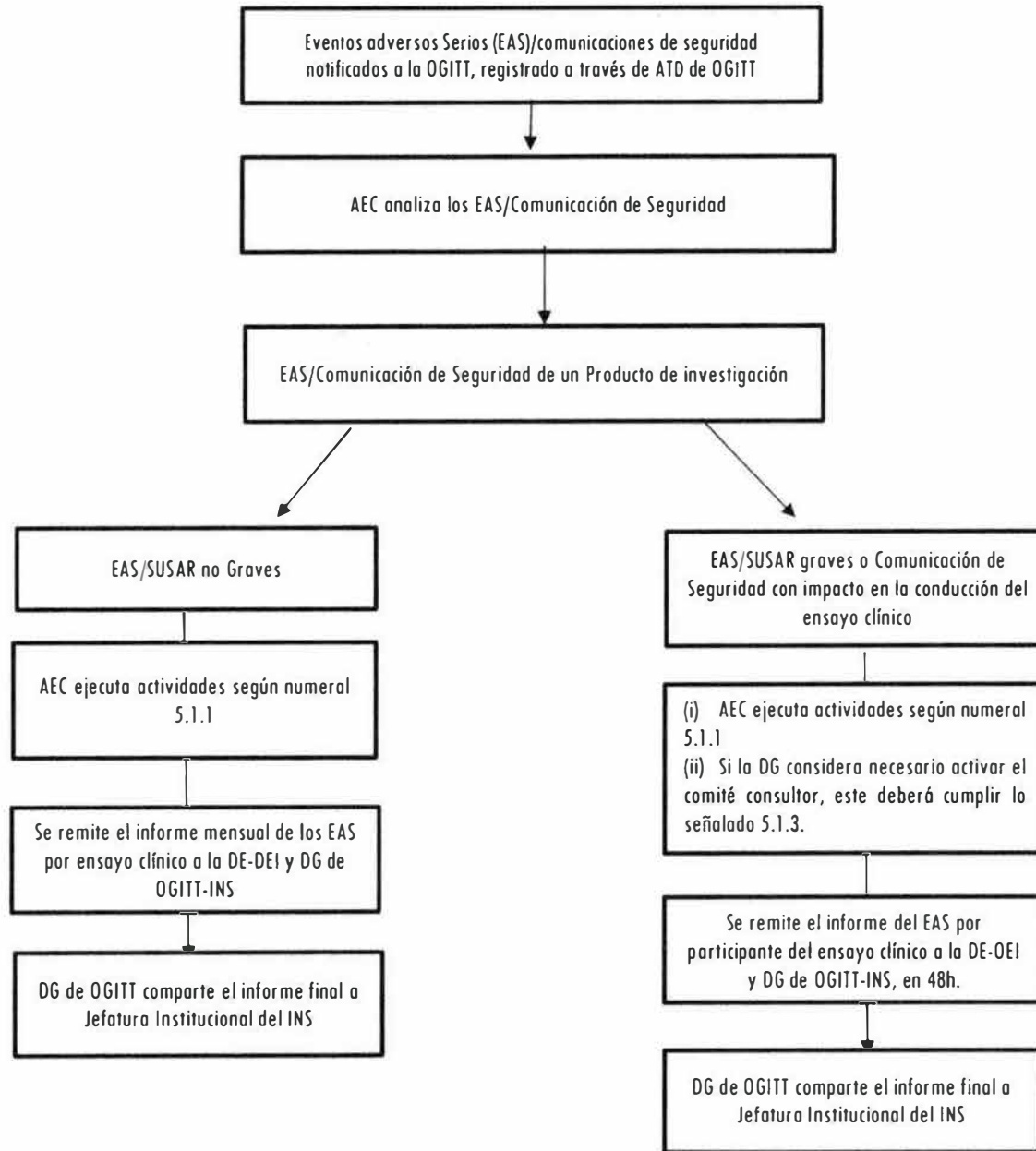
- 5.2.3. Una vez que el patrocinador del EC, absuelve las observaciones comunicadas mediante oficio, el evaluador elabora el proyecto de informe de evaluación final del EAS, a la Coordinación del Área de Ensayos clínicos para su revisión y posterior pase a la Dirección Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Investigación y de ahí a la Dirección General de OGITT, para ser compartido a la Jefatura Institucional.

6. RESPONSABILIDADES

- 6.1 El Director General de la OGITT, asegura la implementación del presente procedimiento en la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica a su cargo.
- 6.2 El Director Ejecutivo de la OGITT, cumple y hace cumplir en su Unidad Orgánica lo establecido en el presente procedimiento.
- 6.3 El Coordinador de Gestión de la calidad de la OGITT, verifica la implementación del presente procedimiento.
- 6.4 El Coordinador del Equipo de evaluación de Ensayos clínicos, revisa y da conformidad a los documentos generados por el evaluador y lo deriva a la OEI.
- 6.5 El evaluador responsable del Área de Evaluación de Ensayos Clínicos, realiza la revisión técnica del expediente conforme a lo dispuesto en el presente procedimiento.

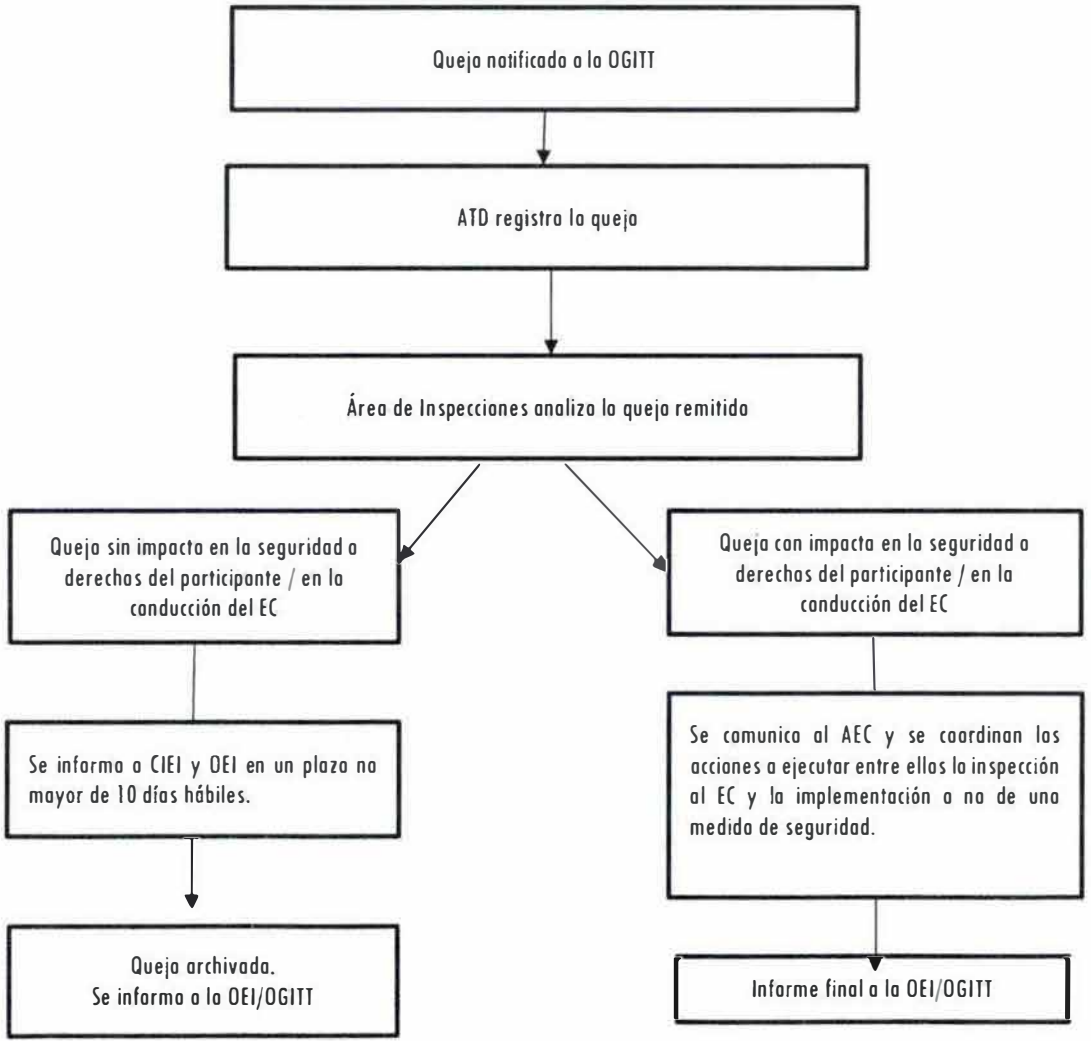


7. Flujograma de gestión de los EAS:



| | | |
|--|--|------------------------|
| | PROCEDIMIENTO | Edición N°1 |
| | PARA LA GESTIÓN DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS | |

8. Flujograma de gestión de las Quejas:



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD - INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SEGURIDAD DE LA SALUD - INSTITUTO NACIONAL DE REGULACIÓN Y CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y BIOTECNOLÓGICOS