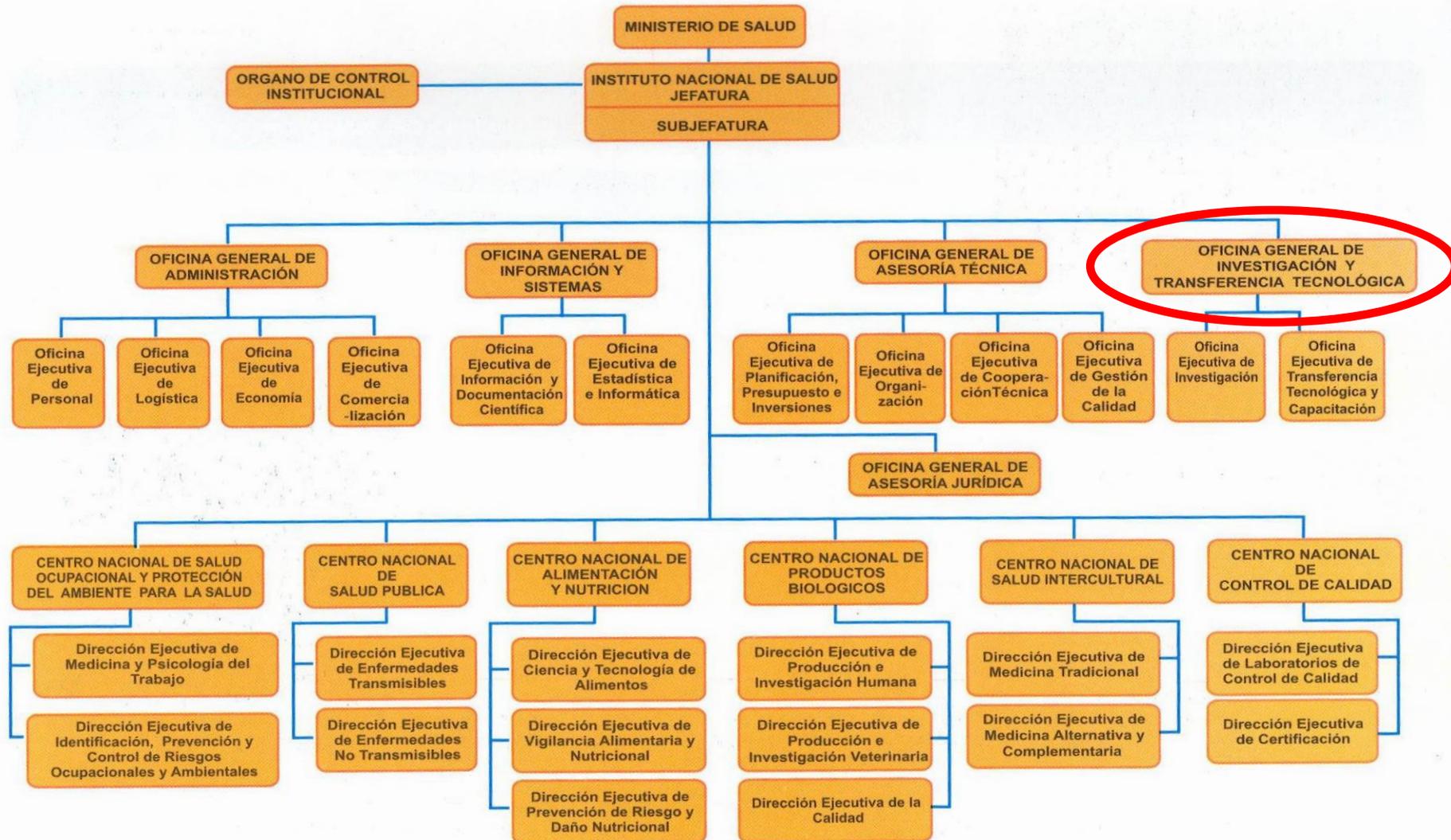


Regulación de Ensayos Clínicos

Dr. Hans Vásquez
Director General
Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica
Instituto Nacional de Salud

Instituto Nacional de Salud



REFERENCIA: KBR/28/1-059-16

6 de mayo del 2016

Señor Ministro:

En nombre de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), y en el mío propio, permítame felicitarlo por la acreditación del Registro Peruano de Ensayos Clínicos - REPEC como registro Primario por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este hecho constituye un paso esencial para la implementación de la iniciativa de registros de los ensayos clínicos en las Américas.

Con ello la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la OMS, avaló los criterios específicos de contenido, calidad, validez, acceso, capacidad técnica y perfiles administrativos que posee el REPEC, y que fue desarrollado por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica - OGITT, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud.

El registro de los ensayos clínicos es un componente esencial del proceso científico que mejora la transparencia y la confianza pública en la conducción de la investigación clínica, y da visibilidad a toda la investigación.

Al desearle éxito en su misión, hago votos para que la colaboración entre nuestra Organización y el Ministerio de Salud que usted ahora conduce, se siga fortaleciendo en beneficio de la salud de los pueblos de las Américas.

Hago propicia la oportunidad para expresarle las seguridades de mi más alta consideración y estima.



Dra. Carissa F. Etienne
Directora

Sr. Dr. Aníbal Velásquez Valdivia
Ministro de Salud
Ministerio de Salud
Avda. Salaverry 801
Lima 11, Perú

Registro Peruano de Ensayos Clínicos – REPEC está acreditado ante OMS. Mayo 2016

Cumple criterios de calidad, validez, acceso, capacidad técnica y perfiles administrativos.

El Registro de ensayos clínicos mejora la transparencia y confianza pública.

El INS es la autoridad reguladora de ensayos clínicos, responsable de la autorización y supervisión.

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

- [International Clinical Trials Registry Platform](#)
- [About](#)
- [Registry Network](#)
- [Search portal](#)
- [Unambiguous trial identification](#)
- [Reporting of findings](#)
- [News and events](#)
- [Publications](#)
- [Clinical trials in children](#)

Primary Registries



[WHO Registry Criteria](#) |
 [WHO Data Set](#) |
 [Primary Registries](#) |
 [Partner Registries](#)

Primary Registries in the WHO Registry Network

Primary Registries in the WHO Registry Network meet specific criteria for content, quality and validity, accessibility, unique identification, technical capacity and administration. Primary Registries meet the requirements of the ICMJE.

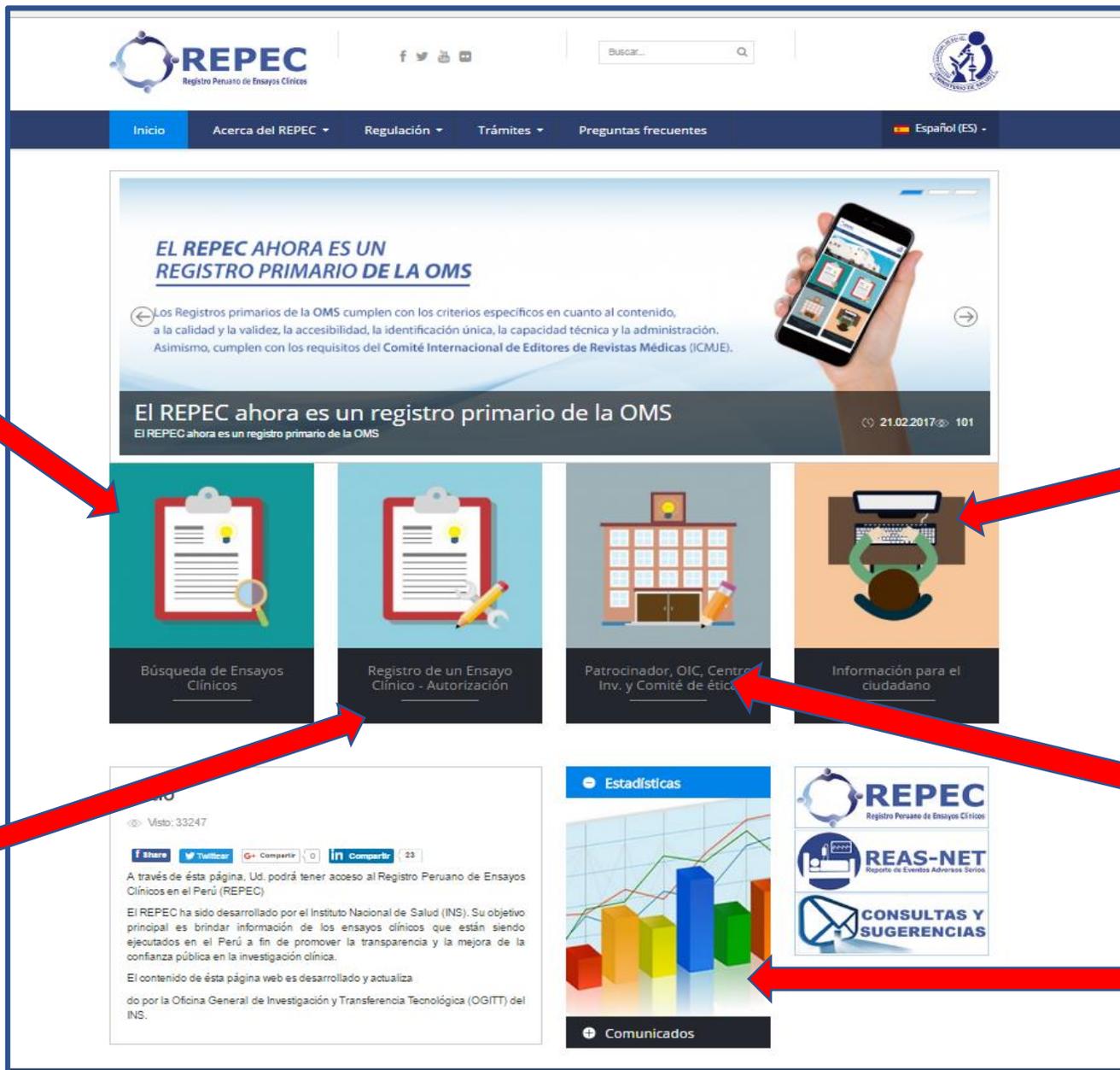
The registries that currently meet these criteria are:

Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)	Profile	Website
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)	Profile	Website
Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)	Profile	Website
Clinical Research Information Service (CRIS), Republic of Korea	Profile	Website
Clinical Trials Registry - India (CTRI)	Profile	Website
Cuban Public Registry of Clinical Trials (RPCEC)	Profile	Website
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	Profile	Website
German Clinical Trials Register (DRKS)	Profile	Website
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	Profile	Website
ISRCTN	Profile	Website
Japan Primary Registries Network (JPRN)	Profile	Website (in Japanese)
		Network members:
		UMIN CTR
		Website
		JapicCTI Website
		JMACCT CTR
		Website
Thai Clinical Trials Registry (TCTR)	Profile	Website
The Netherlands National Trial Register (NTR)	Profile	Website
Pan African Clinical Trial Registry (PACTR)	Profile	Website
Peruvian Clinical Trial Registry (REPEC)	Profile	Website
Sri Lanka Clinical Trials Registry (SLCTR)	Profile	Website



REPEC

<http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>



Búsqueda de ensayos clínicos

Disponible en español e inglés

Información para ciudadano

Registro de Patrocinador, OIC, Centros y CIEI

Registro de ensayos clínicos

Estadísticas

<http://www.ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe/>

Regulación actual. Reglamento de ensayos clínicos (REC)

- Reglamento de ensayos clínicos. Decreto Supremo N°021-2017-SA. El 28 de junio del 2017.

Estructura del REC

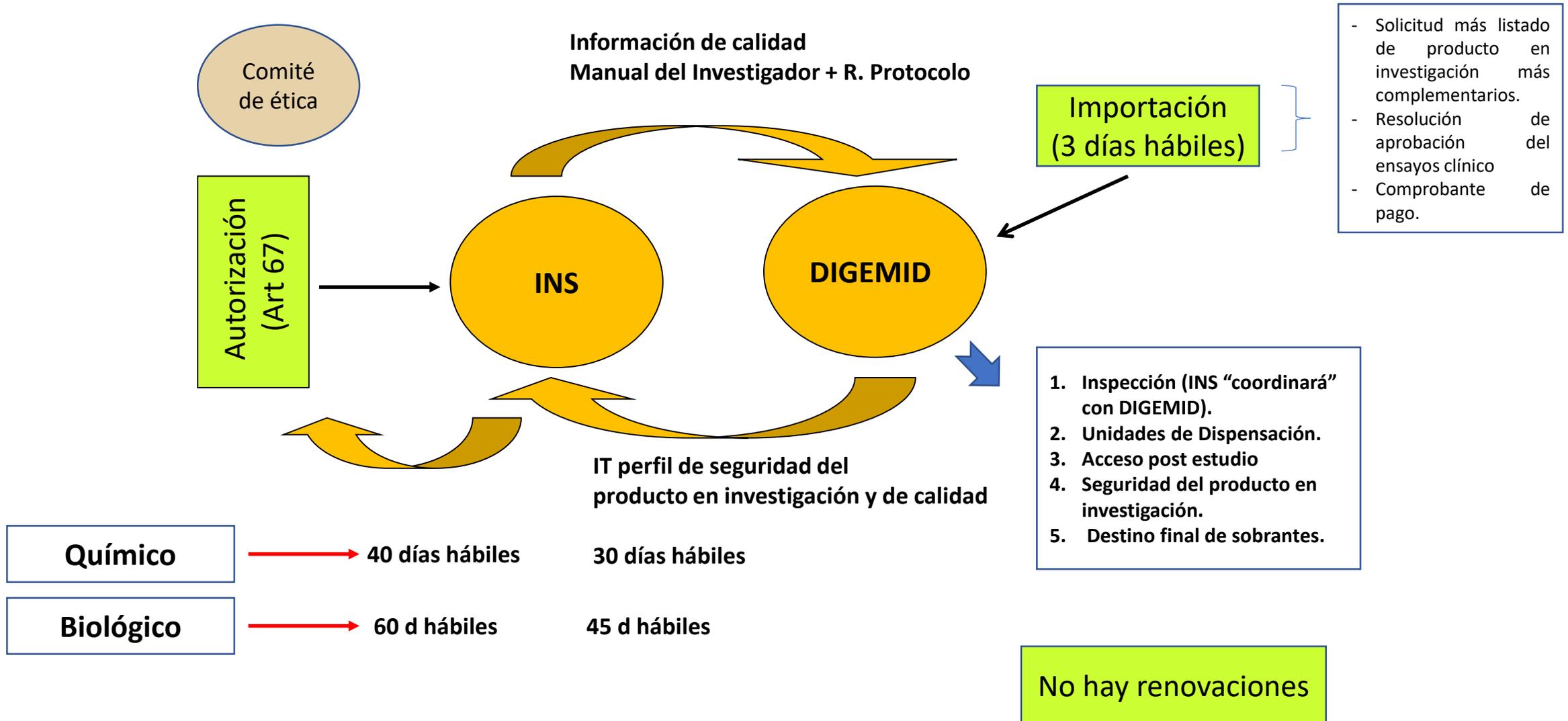
- Tiene 137 artículos.
- Tiene 12 Títulos:
 - Disposiciones generales.
 - Del respeto a los postulados éticos.
 - De los sujetos de investigación (de la protección de los sujetos de investigación, del consentimiento informado)
 - De las personas y entidades que participan en la ejecución de los ensayos clínicos (del patrocinador, de la OIC, del monitor, del investigador principal, de los centros de investigación, de la institución de investigación, de los CIEI).
 - De la autorización del ensayo clínico.
 - Del producto en investigación.
 - Del expediente administrativo y el Registro Peruano de Ensayos Clínicos.
 - De los informes y publicación de ensayos clínicos.
 - De la vigilancia de la seguridad del producto en investigación.
 - Del acceso post estudio.
 - De la supervisión de ensayos clínicos.
 - De las medidas de seguridad, infracciones y sanciones.

-

Aspectos generales

- Los ensayos clínicos deben ceñirse a la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones, así como las normas nacionales e internacionales que le sean aplicables (Art N°5).
- Los aspectos no previstos en el REC serán resueltos en el marco de las Buenas Prácticas Clínicas del ICH (Primera disposición complementaria).

Autorización de un EC en el Perú



Requisitos para la autorización (Art 67)

1. Solicitud de autorización
2. Copia de constancia de Registro de Centro de Investigación vigente de Centros de Investigación
3. Copia de aprobación de representante legal de Institución.
4. Copia de aprobación del protocolo y Consentimiento Informado del CIEI.
5. Patrocinador extranjero: copia de constancia de delegación de funciones al representante de Patrocinador autenticado con apostilla de la Haya.

6. Declaración Jurada del Patrocinador, señalando que va cumplir el REC.
7. Declaración Jurada del IP, señalando que va cumplir el REC.
8. Declaración Jurada de IP y Patrocinador que no tiene conflicto de interés financiero y que el Centro esta acondicionado para el EC.
9. Declaración Jurada del Patrocinador que cuenta con Fondo financiero

10. Copia de póliza de seguro vigente.
11. Protocolo de investigación
12. Manual del Investigador
13. Consentimiento informado
14. Información de calidad
15. Curriculum Vitae no documentado de todo el equipo, además capacitación en ética en investigación y BPC de todo el equipo (vigencia de 3 años).
16. Listado de suministros
17. Presupuesto total nacional.

Producto de investigación autorizados para realiza EC (Art 68)

Debe cumplir cualquiera de las siguientes condiciones:

- Autorizados para uso en humanos de Países de Alta Vigilancia Sanitaria.
- Se produzcan en Perú, tengan estudios preclínicos y sean prioritarios.
- Para equivalencia terapéutica o similaridad.
- Sean prioritarios para la salud pública del país o se encuentren dentro de las prioridades de investigación.
- A solicitud de DIGEMID, para sustentar registro sanitario.

Responsabilidades del Patrocinador (Art 40)

Previo

Representación legal en el país.
Registrado en OGITT.
Seleccionar IP cualificado.
El producto tenga BPM.

Antes

Autorización ante la OGITT.
Aprobación ante el CIEI.
Autorización de Institución de investigación.

Durante

Asegurar acceso gratuito al PI y complementarios.
Notificar EA y desviaciones a OGITT.
Informes de avance y finales a OGITT.
Registro del monitoreo.
Informar actualización del PI al IP, CIEI y OGITT.
Fondo inmediato y póliza vigente (ndemnización) durante el estudio
Informar fecha primer enrolado y término del enrolamiento

Después

Presentar a OGITT publicación de resultados
Archivar documentación por 10 años (a partir del 2do por medio electrónico)
Asegurar acceso pos estudio, si corresponde.
Destrucción del PI (hay excepciones)

Cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas (ICH)

Responsabilidades del Investigador Principal (IP)

Cualificaciones del Investigador Principal (Art 51)



1. Profesional médico o dentista habilitado...que investiga en área de su especialidad y competencia.
2. Apto por su formación académica , entrenamiento y experiencia para conducir un EC.
3. Conocer y cumplir lineamientos de BPC y normativa nacional de EC.
4. Tener tiempo suficiente.
5. Conocer el protocolo y producto en investigación.

Obligaciones del Investigador Principal (Art 52)

Equipo de investigación

Tengan tiempo suficiente, conozcan los procedimientos del protocolo y respeten confidencialidad del sujeto.

Infraestructura y personal sean idóneos.

Producto en investigación

- Almacenamiento, dispensación, uso y recojo según protocolo.
- Vigilar seguridad del producto en investigación.

Sujeto de investigación

- Garantizar seguridad del sujeto de investigación
- Consentimiento informado al sujeto (informar sobre el EC y obtener el CI)

Administrativo

- Presentar informes de avance y final del EC
- Dar facilidades para supervisiones del CIEI (y también OGITT)
- Iniciar EC sólo después de obtener aprobación del CIEI y autorización del INS.
- Obtener aprobación del CIEI y autorización e Institución de investigación

Algunas otras obligaciones del IP contenidas en Buenas Prácticas Clínicas de ICH

- Mantener lista de personas calificadas a quienes el IP ha delegado responsabilidades claves. Es responsable de supervisarlos.
- Debe poder sustentar que posee todos los recursos necesarios para el EC (personal cualificado, equipos, tiempo).
- A pesar que el sujeto no está obligado a dar razones, el IP debe hacer un esfuerzo razonable en obtener información sobre las razones del retiro del sujeto, respetando sus derechos.
- No debe implementar cambios o desviaciones del protocolo sin acuerdo con el patrocinador y aprobación del CIEI (“y del INS”), excepto cuando se trate de eliminar un riesgo inminente (posteriormente informará al CIEI, Patr e INS) o un cambio administrativo menor.
- Mantener todos los registros relacionados al manejo del producto en investigación y documentos esenciales.
- Mantener adecuada gestión de CRF y documentos fuentes.

Responsabilidades de una Organización de Investigación por Contrato (OIC)

Definición (Art 41)

Institución pública o privada, nacional o extranjera, a la cual el Patrocinador transfiere algunas de sus tareas y obligaciones.

Obligaciones (Art 44)

- Debe tener personería jurídica reconocida en el Perú. Una Universidad puede asumir responsabilidades de OIC o Patrocinador.
- El patrocinador puede transferir responsabilidades legales, pero sigue siendo el responsable final del estudio.
- Debe remitir informes anuales de EC que ejecuta en el país y responsabilidades que ha asumido en el Perú para cada EC.
- Debe contar con Procedimientos antes, durante y después de un EC.

Registro de OIC (Art 45)

- Solicitud
- Copia legalizada de escritura pública.
- CV de representante legal.
- Descripción de folleto institucional.
- Declaración Jurada que indica que ejecuta EC de acuerdo a normativa peruana y BPC.
- Comprobante de pago.

El monitor

Características (Art 46)

- Persona designada por Patrocinador u OIC que se encarga de seguimiento directo del EC.
- Cualificaciones:
 - Profesional de ciencias de la salud.
 - Apto por su formación académica, entrenamiento y experiencia.
 - Conocer lineamientos de BPC, ética y normativa peruana.

Obligaciones del monitor (Art 47, 48 y 49)

Antes

Asegurar que el equipo se encuentre informado sobre protocolo y obligaciones del mismo.

-Conocer procedimientos de manejo del producto y circunstancias de apertura del ciego.

Durante

Contacto permanente con el IP y visitas regulares.

- Comprobar que todos los sujetos hayan dado consentimiento antes de iniciar procedimientos del estudio.
- Verificar documentación de recolección de información.
- Realizar comprobación aleatoria de datos registrables (que todo sea consistente).
- Comprobar que producto se ha manejado según protocolo.
- Documentar y registrar comunicaciones relevantes.
- Asegurar que IP tenga al día toda documentación relacionada al EC.

Después

Recuperar medicamentos y material sobrante o no usado.

- Verificar que documento sea archivado correctamente.
- Asegurar que informes sean enviados a CIEI y OGITT.

Cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas (ICH)

Obligaciones después (Art 49)

- Recuperar medicamentos y material sobrante o no usado.
- Verificar que documento sea archivado correctamente.
- Asegurar que informes sean enviados a CIEI y OGITT.

Consentimiento informado

4 elementos éticos esenciales de un proceso de consentimiento informado

1. Sujeto competente.
2. Discriminar información relevante.
3. Entendimiento.
4. Voluntariedad.

Consentimiento Informado

- Hay 8 elementos esenciales clásicos contenidos en los formatos de CI (más desagregados en CIOMS 2016 y regulación nacional):
 - 1) Propósito, procedimientos y acciones en la investigación.
 - 2) Riesgos.
 - 3) Beneficios potenciales.
 - 4) Alternativas de tratamiento.
 - 5) Niveles de confidencialidad.
 - 6) Compensación, indemnización o coberturas en caso de daño.
 - 7) A quien puede contactar por el estudio.
 - 8) Declaración que la participación es voluntaria.

Sobre el proceso. Art 33

- El CI debe obtenerse antes de cualquier procedimiento del estudio. Antes de evaluación de criterios de elegibilidad.
- Debe ser conducido por el Investigador principal o el co-investigador.
- Dar tiempo suficiente “para que el sujeto entienda y delibere”. Podrá discutirlo con familiares o médico tratante.

Sobre el Proceso (2). Art 33

- Brindar información verbal y escrita. El formato debe ser firmado, fechado y poner hora.
- En caso sujeto tenga discapacidad para firmar o poner huella, se puede aceptar otro medio que evidencie consentimiento.
- El proceso debe estar en la historia clínica.

Sobre el formato. Contenido. Art 34

1. Título
2. Invitación a participar, especificando que es voluntario.
3. Justificación, objetivos y propósito del estudio.
4. Tratamiento o procedimiento del estudio, hubiera placebo.
5. Procedimiento y el propósito de cada uno.
6. Número aproximado de sujetos a enrolar en el Perú y mundial.
7. Duración esperada del estudio.
8. Riesgos y molestias.

Sobre el formato (2). Contenido. Art 34

9. Gratuidad del tratamiento y procedimientos del EC.
10. Beneficios esperados.
11. Tratamientos alternativos.
12. Compromiso que asume el sujeto.
13. Garantía de recibir respuesta en caso de duda.
14. Libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento.

Sobre el formato (3). Contenido. Art 34

15. Confidencialidad. Acceso a datos de HC al patrocinador, CIEI y OGITT.
16. Circunstancias en las cuales podría terminar el estudio o participación del sujeto.
17. Disponibilidad de seguro, tratamiento médico e indemnización.
18. Detalles de la compensación.
19. Riesgos potenciales en caso resulte embarazada (sea participante o no).

Sobre el formato (4). Contenido. Art 34

20. Si resulta embarazada seguimiento y control hasta 6 meses de nacimiento. Gastos deben ser cubiertos por Patrocinador.
21. Especificar cómo se harán llegar resultados.
22. Informar acceso pos estudio.
23. Informar que el EC se encuentra en el REPEC.
24. Datos de contacto de OGITT, Comité de ética y del investigador principal.

Sujeto menor de edad (Art 36)

- Obtener CI de ambos padres o tutor. Dispensa de uno de los padres: fallecimiento, pérdida de derechos conforme a normativa o imposibilidad fehaciente documentada.
- Si el padre es menor de edad, entonces se reemplaza por el consentimiento del familiar directo ascendente en línea recta.
- No se cumple el supuesto de menor de edad si el menor tiene 16 años o más, y su incapacidad relativa haya cesado por matrimonio o por obtención de título oficial para ejercer una profesión (código civil).

Imposibilidad fehaciente (ítem 22 del art 2): Situación en la que no es posible materialmente que uno de los padres otorgue el consentimiento por razones debidamente sustentadas o documentadas, y bajo responsabilidad del investigador.

Sujeto menor de edad (2)

- A partir de los 8 años obtener el asentimiento.
- Si hay conflicto entre opinión de padres e hijo, no puede participar.

Sujeto con discapacidad mental o intelectual (Art 37)

- Obtener el consentimiento informado adaptado al nivel de entendimiento.
- En caso la discapacidad mental les impida expresar su libre voluntad...éste se otorgará a través de un representante legal..
- Las salvaguardas deben garantizarse por los diferentes actores.

Sujeto con discapacidad física o sensorial. Art 38

- Cuando tenga discapacidad física o sensorial que le impida firmar, pero con otras capacidades conservadas, podrá otorgar su consentimiento con huella digital, en presencia de un testigo designado por el sujeto y que no sea del equipo, que también firmará el consentimiento.
- En caso no cuente con extremidades se podrá aceptar otro medio que evidencie su consentimiento.

Acceso post- estudio

Fundamentos éticos

CIOMS – Guía 6

“Como parte de las obligaciones de la transición de la investigación al un tratamiento, los investigadores y el patrocinador pueden tener que proveer un acceso a intervenciones que hayan demostrado beneficios...”

Algunos dilemas:

- En EC doble ciego puede tomar tiempo romper el cegamiento y verificar si ha recibido el tratamiento de prueba. Temporalmente podrían recibir el tratamiento estándar.
- En caso sea un EC de no inferioridad, no hay obligación de darlo.

Declaración de Helsinki 2013

“Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben **prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo.** Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado”.

Aspectos regulatorios

Acceso post estudio. Art 115

- Disponibilidad gratuita, para el sujeto de investigación, del producto en investigación que fue objeto de estudio en un ensayo clínico-inclusive cuando ésta cuente con registro sanitario en el país- después de la culminación del estudio o cuando finalice su participación en el mismo.
- Antes del estudio se debe se debe preveer el acceso pos estudio.

Criterios de decisión (Art 115)

- Gravedad de la condición médica.
- Efecto esperable de retirar o modificar el tratamiento.
- La ausencia de alternativas terapéuticas satisfactorias en el país.
- Existencia suficiente de eficacia y seguridad.
- Balance beneficio riesgo favorable.

Art 115

¿A criterio de quién?

Investigador principal

Tiempo

Su uso se mantendrá en cuanto
hubiere beneficio

Enfermedades asumidas por Estrategias sanitarias (Art 115)

- De ser la patología parte del manejo de algunas Direcciones Generales del MINSA, o las que hagan sus veces, el patrocinador debe asegurar la accesibilidad al producto de investigación hasta que le sea accesible a través de dichas direcciones.

Mecanismos del acceso post-estudio (Art 116)

1. Ensayos Clínicos de extensión (OGITT)
2. Autorización de la Autoridad Nacional de Medicamentos (DIGEMID)

Proceso (Art 117)

- El Investigador principal comunica a Patrocinador.
- Patrocinador solicita autorización para uso post acceso a ANM y debe presentar:
 - Solicitud de autorización
 - Consentimiento informado o del representante legal.
 - Informe clínico que justifique dicho tratamiento.
 - Receta médica.
 - Conformidad de la institución o establecimiento donde se administra el producto, según corresponda.
 - Manual del investigador, según corresponda.
 - Copia de resolución de autorización del ensayo clínico.

Seguridad del producto en investigación

Notificación del Investigador al Patrocinador u OIC y al CIEI

- Eventos adversos serios.
- Reacciones adversas serias.
- Sospechas de reacciones adversas serias.

Plazo: 1 días calendario desde toma de conocimiento o producido el hecho.

Notificación del Patrocinador a la OGITT

- Eventos adversos serios.
- Reacciones adversas serias.
- Sospechas de reacciones adversas serias e inesperadas.

Plazo: 7 días calendario a partir de toma de conocimiento u ocurrido el hecho.

A través del REAS-NET

También reportes de embarazo con seguimiento hasta el 6to mes post-parto.

Promoción de reclutamiento: criterios que debe cumplir y ser aprobado por CIEI

- a) La información difundida deje en claro que la participación del potencial sujeto de investigación se da en el marco de un ensayo clínico.
- b) La información difundida no sea coercitiva y no se afirme con certeza un resultado favorable u otros beneficios más allá de lo que se indica en el protocolo y formato de consentimiento informado.
- c) No se indique en forma implícita o explícita que el producto en investigación es eficaz y/o seguro o que es equivalente o mejor que otros productos existentes.
- d) Los anuncios no ofrezcan “tratamiento médico gratuito”, cuando la intención es decir que participar en la investigación no representa ningún costo para el sujeto de investigación.

GRACIAS