

# Monitoreo de la seguridad del producto en investigación

Q.F. Paola Zohely Fernández Rojas

Evaluadora del Equipo técnico del  
Ensayos Clínicos

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio  
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO  
DEL PERÚ  
2021-2024

# **1. Importancia de la evaluación de seguridad del producto en investigación: Hechos históricos en ensayos clínicos**

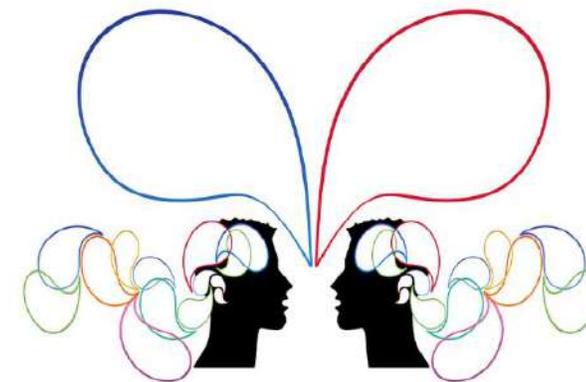
No hacer daño:  
priorizar la seguridad en los  
ensayos clínicos

# Reflexionemos:

1.-¿ Existen medicamentos sin riesgo?

2.-¿La información sobre la seguridad de los medicamentos al inicio de la comercialización es suficiente?

3.- ¿Las reacciones adversas son prevenibles?



# Seguridad en el ciclo de vida de los productos farmacéuticos

Investigación		Desarrollo					
Descubrimiento entidad molecular	Fase preclínica	Ensayos Clínicos			Revisión (*)	Producción	Farmaco vigilancia
5.000 – 10.000 compuestos	250 compuestos	5 compuestos					
		Fase I	Fase II	Fase III			
4 – 6 años	1 año	6 – 7 años			0,5 – 2 años		Continuo

(\*) Revisión agencias reguladoras



# Hechos históricos en ensayos clínicos

Este artículo tiene más de 8 años.

El hombre que murió en un ensayo farmacológico en Francia tuvo una reacción "sin precedentes", dicen los expertos

Los expertos que investigan el ensayo de un fármaco en Francia que dejó un muerto y cinco hospitalizados publican un informe que culpa a la sustancia probada



El laboratorio Biotrial en Rennes, oeste de Francia, donde tuvo lugar el fatal ensayo clínico de un medicamento oral. Fotografía: Loic Venance/AFP/Getty Images

*Seis personas fueron hospitalizadas y una murió en enero después de participar en un ensayo de fase I* de un nuevo medicamento para el dolor y los trastornos del estado de ánimo en el instituto de investigación Biotrial.

“Es claramente la molécula la causa. El elemento común entre las víctimas es precisamente esa molécula”, afirmó Dominique Martin, director general de la agencia de seguridad de los medicamentos, tras la publicación del informe.

# SALUD

9 de Septiembre de 2006, número 675

## INMUNOLOGÍA

### ¿Qué pasó en el ensayo que casi mata a seis voluntarios?

Se empiezan a desvelar los posibles motivos de la grave reacción que causó el experimento inglés con un nuevo fármaco

ISABEL PERANCHO

Seis de los ocho jóvenes británicos que se prestaron en marzo a probar los efectos en humanos de un nuevo anticuerpo monoclonal, el TGN1412 de la farmacéutica alemana TeGenero, todavía se recuperan de las secuelas de la grave reacción que la sustancia ocasionó a sus organismos, hasta entonces completamente sanos.

La severidad del incidente, que ocupó las portadas de los periódicos en todo el mundo, les mantuvo bajo cuidados intensivos durante varias semanas. Seis meses después siguen manifestando problemas de salud debido al daño que la medicación, sólo usada antes con animales, causó a su sistema inmune. Según los informes médicos, son altas las probabilidades de que sean vulnerables de por vida a ciertas enfermedades, entre las que citan el lupus o la colitis ulcerosa, como las más 'suaves'.

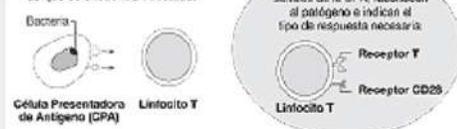
Los motivos últimos que desencadenaron la furiosa respuesta inmunológica que casi acaba con los que tomaron la medicación (dos voluntarios recibieron una sustancia inactiva o placebo) aún son una incógnita. Los jóvenes fueron víctimas de un fenómeno conocido como 'tormenta inmunológica', término que se refiere a un complejo proceso molecular en su sistema inmune y a la liberación masiva de sustancias químicas con las que el cuerpo se defiende de, por ejemplo, las infecciones. La magnitud de la reacción fue insólita, superior a la que pueden desatar los patógenos más agresivos. Sólo la acertada intervención del equipo de cuidados intensivos que atendió a los afectados, explica que aún estén vivos, según comenta un editorial sobre el caso,

#### Cómo actuaba el TGN1412

El anticuerpo TGN1412 activaba el sistema inmune del paciente alterando el proceso de proliferación de linfocitos T.

##### Funcionamiento del sistema inmune:

1. Una célula (CPA) alerta al linfocito T de que se encuentra infectada.



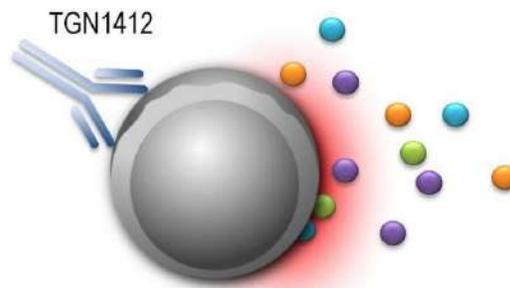
2. Cuando ambos receptores se activan, el linfocito responde contra la infección y promueve el desarrollo de más linfocitos T y otras moléculas inmunológicas.



El TGN1412: Emula la acción estimulante del receptor CD28 sin necesidad de una infección vírica.



FUENTE: "The New England Journal of Medicine". Fuente: "The New England Journal of Medicine"



Los pacientes habían sufrido una respuesta inmune extrema llamada tormenta de citoquinas.

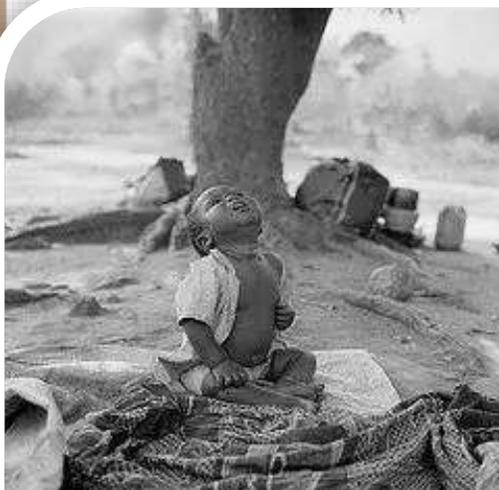
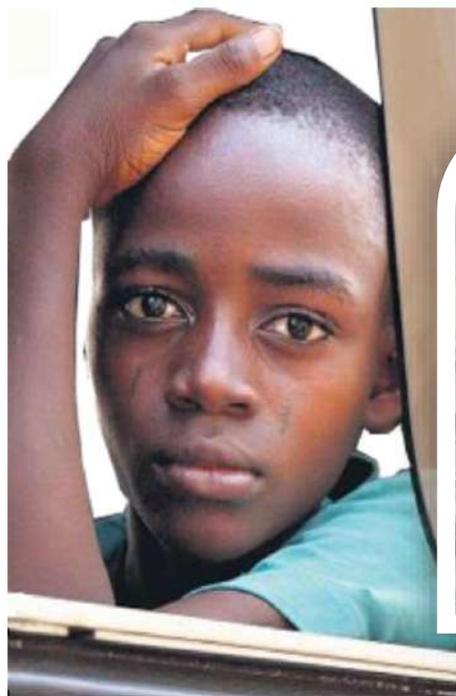
El estudiante Nav Modi, entonces de 24 años, del este de Londres, dijo que *sentía como si su "cerebro estuviera en llamas", y añadió: "Sentí que mi cabeza se hinchaba como la de un elefante; pensé que se me iban a salir los ojos".*



Ryan Wilson tuvo que pasar cuatro meses en el hospital tras el juicio y perdió los dedos de los pies y varias yemas de las manos. Crédito: PA: Asociación de Prensa

Empresas y finanzas

## ¿Es sólo ficción 'El Jardinero Fiel'? África pone a las farmacéuticas en el punto de mira



elEconomista.es

otizaciones Ibex 35 M.Continuo Empresas Economía Tecnología Bienestar

## Niños muertos y malformaciones

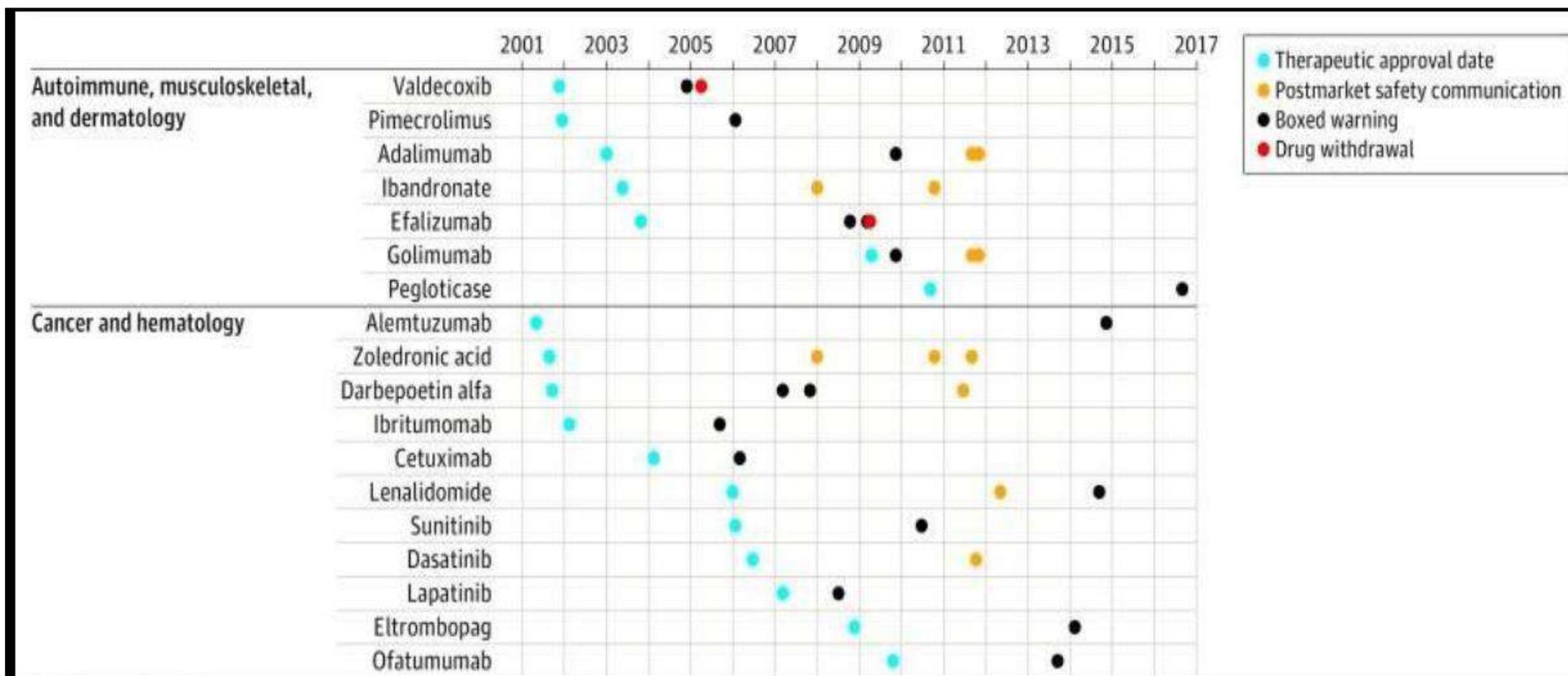
Pese a que el antibiótico se evaluó antes en 5.000 pacientes, el resultado del ensayo -ya conocido como el Test de Trovan de Kano- se saldó con la muerte de once niños y graves malformaciones físicas y mentales en otros 200, lo que ahora se juzga 11 años después.

Los cargos de la acusación penal son de conspiración criminal y homicidio de inocentes.

El laboratorio estadounidense, fabricante del popular Viagra, se enfrenta además a una millonaria demanda civil de 7.000 millones de dólares. **La farmacéutica alega que Trovan salvó al menos a 200 niños** y logró la tasa más alta de supervivencia -94,4 por ciento- de todos los tratamientos disponibles en el Hospital de Enfermedades Infecciosas de Kano.

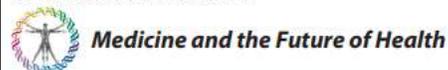
También asegura que **el ensayo se hizo con "el pleno conocimiento" del Gobierno, de los afectados y de una forma "responsable y ética"** que respondía a una petición de ayuda internacional. Para Pfizer las acusaciones de las autoridades de Nigeria son "falsas", como ha señalado su portavoz en Nueva York, Bryant Haskins.

# Línea de tiempo de productos aprobados por FDA y que tuvieron algún problema de seguridad



Onakpoya et al. *BMC Medicine* (2016) 14:10  
DOI 10.1186/s12916-016-0553-2

BMC Medicine



RESEARCH ARTICLE

Open Access



## Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature

Igho J. Onakpoya\*, Carl J. Heneghan and Jeffrey K. Aronson

### Abstract

**Background:** There have been no studies of the patterns of post-marketing withdrawals of medicinal products to which adverse reactions have been attributed. We identified medicinal products that were withdrawn because of adverse drug reactions, examined the evidence to support such withdrawals, and explored the pattern of withdrawals across countries.

**Methods:** We searched PubMed, Google Scholar, the WHO's database of drugs, the websites of drug regulatory authorities, and textbooks. We included medicinal products withdrawn between 1950 and 2014 and assessed the levels of evidence used in making withdrawal decisions using the criteria of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

**Results:** We identified 462 medicinal products that were withdrawn from the market between 1953 and 2013, the most common reason being hepatotoxicity. The supporting evidence in 72 % of cases consisted of anecdotal reports. Only 43 (9.34 %) drugs were withdrawn worldwide and 179 (39 %) were withdrawn in one country only. Withdrawal was significantly less likely in Africa than in other continents (Europe, the Americas, Asia, and Australasia and Oceania). The median interval between the first reported adverse reaction and the year of first withdrawal was 6 years (IQR, 1–15) and the interval did not consistently shorten over time.

**Conclusion:** There are discrepancies in the patterns of withdrawal of medicinal products from the market when adverse reactions are suspected, and withdrawals are inconsistent across countries. Greater co-ordination among drug regulatory authorities and increased transparency in reporting suspected adverse drug reactions would help improve current decision-making processes.

**Keywords:** Adverse drug reaction, Drug withdrawal, Systematic review, Voluntary recall



Se retiraron 462, el 43 % fueron productos retirados en el mundo y el 39 % productos se retiraron por país.

La mediana de tiempo de la primera notificación que dio lugar a retiro del producto fueron 6 años

## **2. Plan de monitoreo de seguridad del producto en investigación**

## TÍTULO IX

### DE LA VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

#### CAPÍTULO I DE LAS RESPONSABILIDADES

#### **Artículo 108.** Responsabilidad del patrocinador u organización de investigación por contrato

El patrocinador o la OIC es responsable de:

- a) Evaluar en forma continua la seguridad de los productos en investigación, utilizando toda la información a su alcance
- b) Implementar un sistema de monitorización de seguridad del producto en investigación.

	Eventos adversos serios	Reacciones adversas serias	Sospechas de Reacciones adversas serias inesperadas	CIOMS de todas las reacciones adversas serias y las sospechas de reacciones adversas serias e inesperadas ocurridas a nivel mundial.	Actualización Manual del Investigador	Reportes anuales de seguridad de los productos en investigación.
Notificar a la DIIS del INS	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Notificar a los CIEI			✓	✓	✓	
Investigador Principal					✓	
ANM						✓

**h)** Notificar a la DIIS del INS, a los CIEI y a los investigadores principales cualquier hallazgo que pudiera afectar de manera adversa la seguridad de los sujetos de investigación, tenga o pudiera tener impacto en la conducción del estudio o altere o pudiera alterar el balance beneficio/riesgo. Un informe será preparado de forma independiente, sin perjuicio de la periodicidad señalada en el Capítulo II del presente Título y enviado al INS y al CIEI correspondiente en un plazo máximo de siete (7) días calendario.

**i)** Mantener registros detallados de todos los eventos adversos que le sean comunicados por los investigadores principales.



## Artículo 109. Responsabilidad del investigador principal

Corresponde al investigador principal:

	Eventos adversos serios	Reacciones adversas serias	Sospechas de Reacciones adversas serias E inesperadas	Los eventos adversos no serios calificados en el protocolo de investigación como determinantes para las evaluaciones de seguridad, dentro de los períodos especificados en el mencionado protocolo.
Al patrocinador o a la OIC	✓	✓	✓	✓
CIEI	✓	✓	✓	✓

## ANEXO I

### II. RECOLECCIÓN DE DATOS Y MONITOREO DEL ENSAYO CLÍNICO

c) Composición del comité de monitoreo de datos, resumen de su función y procedimiento de notificación, declaración sobre su independencia con respecto al patrocinador y sobre sus conflictos de intereses. Especificar dónde pueden encontrarse otros detalles sobre sus estatutos que no se hayan incluido en el protocolo. Alternativamente, explicar por qué no se necesita este comité.

#### Ejemplo:

##### 8.6. Comité de Monitoreo de Datos

- ✓ Se convocará a un DMC independiente para revisar los datos de seguridad (y eficacia, según sea necesario) durante todo este estudio.
- ✓ El DMC hará recomendaciones sobre la continuación, detención o interrupción del estudio, las cuales se describirán con más detalle en el estatuto del DMC.
- ✓ El DMC se reunirá en intervalos regulares y ad hoc, según sea necesario, para revisar los datos cegados (o no cegados, si es necesario).
- ✓ El DMC hará recomendaciones al patrocinador, según corresponda. Las funciones y responsabilidades de los miembros del DMC y los procedimientos operativos y las vías de comunicación se detallarán en el estatuto del DMC.

### **3. Notificación de eventos adversos: Evaluación y causalidad**

# ANEXO I

## GUÍA PARA EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

### 9. EVENTOS ADVERSOS

a) Los procedimientos para la obtención, registro y seguimiento de los eventos adversos por el investigador y su notificación al patrocinador, debiendo indicar la información mínima que se deberá especificar para los eventos adversos que ocurran a un sujeto durante el ensayo (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado, en su caso, causas alternativas o factores predisponentes, tipo y duración del seguimiento).

#### Ejemplo:

#### Registro de eventos adversos

Los EA deben recopilarse y registrarse para cada paciente desde la fecha en que se firma el ICF hasta el final de su participación en el estudio, es decir, si el paciente ha interrumpido o completado el estudio.

Los EA deben registrarse en la página de EA del eCRF. La siguiente información se registrará en el momento en que se informe el EA y durante el seguimiento mientras dure el EA:

- Si el EA es un EAS o no
- Gravedad de los EA según los criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE)
- Relación del EA con el fármaco del estudio
- Medida tomada: incluida, entre otras, ninguna, modificación o interrupción de la dosis del fármaco del estudio, medicamento concomitante requerido, procedimiento requerido u otro.
- Resultado: registrado como evento resuelto, resuelto con secuelas, en curso, desconocido o muerte.
- Si un EA es persistente, es decir, continúa entre varios puntos temporales de evaluación del estudio sin resolución, debe registrarse solo una vez, a menos que la gravedad cambie:

## Ejemplo:

Informe de EAS

Al patrocinador (o la persona designada) y al supervisor del estudio sin retraso indebido, pero no después de 24 horas de que el investigador tomó conocimiento del evento.

A la Junta de Revisión Institucional (IRB/al Comité de Ética Independiente (CEI)) del centro de investigación de acuerdo con sus reglamentaciones.

(...)

Se debe continuar el seguimiento de todos los EAS y EA, especialmente de aquellos para los que la relación con el fármaco del estudio es “relacionada”, durante la participación del paciente en el estudio hasta que hayan regresado al estado inicial o se hayan estabilizado a un nivel aceptable para el investigador principal y el supervisor médico.

Seguimiento de eventos adversos

## b) Indicar los criterios de causalidad que se van a utilizar.

### Ejemplo:

#### Tabla 6 Evaluación de la relación de los eventos adversos con el fármaco del estudio

##### Relacionado

Un evento clínico, incluidas las anomalías en el análisis de laboratorio, que ocurre en una relación de tiempo posible con la administración del tratamiento y que la enfermedad concomitante u otros fármacos o productos químicos no pueden explicar.

##### No relacionado

Un evento clínico, incluida una anomalía en un análisis de laboratorio, con poca o ninguna relación temporal con la administración del tratamiento.

### Se pueden usar los siguientes factores al realizar la evaluación de la causalidad:

Relación temporal del inicio del evento con el inicio del fármaco del estudio y el tiempo hasta el inicio del EA.

Cantidad y duración de la exposición al tratamiento del estudio.

Curso del evento, incluida la consideración para el desafío/reexposición: ¿Disminuyó el evento después de la reducción o interrupción del tratamiento del estudio? ¿Volvió a aparecer el evento después de reiniciar el tratamiento del estudio?

Factores de riesgo que generan confusión en el paciente y que pueden explicar el evento o están asociados a este.

Medicamentos concomitantes conocidos por causar el evento o que están asociados con este.

Asociación conocida del evento con la enfermedad en estudio.

Asociación conocida del evento con tratamientos similares.

## C) indicar los procedimientos para la notificación inmediata de los eventos adversos serios o inesperados de conformidad con lo establecido en el presente reglamento.

### Ejemplo:

**Informe de EAS** El investigador debe informar a los siguientes sobre cualquier EA que sea serio y que se produzca durante el transcurso del estudio, desde la firma del consentimiento informado hasta el final del estudio para cada paciente:

- Al patrocinador (o la persona designada) y al supervisor del estudio sin retraso indebido, pero no después de 24 horas de que el investigador tomó conocimiento del evento.
- A la Junta de Revisión Institucional ([IRB/al Comité de Ética Independiente \(CEI\)](#)) del centro de investigación de acuerdo con sus [reglamentaciones](#).

### Notificación inicial de un EAS

Se debe informar a Farmacovigilancia por escrito sin retraso indebido, pero no después de 24 horas desde el momento en que el equipo de investigación del centro toma conocimiento del evento por primera vez. El mecanismo principal para informar un EAS al representante del patrocinador será a través del sistema de captura electrónica de datos (EDC). Si la EDC no está disponible, el centro utilizará el formulario de informe de EAS impreso para informar el evento. (...)

## CAPÍTULO II DE LA NOTIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS Y LAS REACCIONES ADVERSAS

### Artículo 110. De la notificación de eventos adversos serios, reacciones adversas serias y sospecha de reacciones adversas serias e inesperadas.

El patrocinador u OIC notificará a la DIIS del INS los eventos adversos serios, reacciones adversas serias y sospechas de reacciones adversas serias e inesperadas de la siguiente manera:

- a) (...) en un plazo máximo de siete (7) días calendario, a partir de sucedido el hecho o en cuanto tome conocimiento del hecho, a través del Sistema de Reporte Virtual de Eventos Adversos Serios (REAS-NET).
- b) Completará, de ser necesario, la información del reporte inicial, dentro de los ocho (8) días calendarios siguientes, de lo contrario deberá remitir informes de seguimiento. Cuando se haya completado el seguimiento enviará su informe final y luego de la apertura del ciego, si corresponde, según formato establecido en el REAS-NET.
- c) Remitir trimestralmente o semestralmente, bajo responsabilidad, los informes CIOMS ocurridas internacionalmente, tanto **si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado, en otros ensayos clínicos con el mismo producto en investigación o en un contexto de uso diferente**. Estos reportes se deberán enviar en medio electrónico.

	FORMULARIO	FOR-OGITT-046
	<b>REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS</b>	Etc

**I. INSTITUCIÓN NOTIFICANTE**

Nombre de la institución:	IC [Redacted]
Tipo de Institución Notificante:	C [Redacted]

**II. INFORMACIÓN GENERAL DEL ENSAYO CLÍNICO**

Título del Ensayo Clínico:	[Redacted]		
Condición estudiada (Código CIE10):	C43 - MELANOMA MALIGNO DE LA PIEL		
Patrocinador:	[Redacted]	Representante del Patrocinador:	[Redacted]
Fase del Ensayo Clínico:	3	Código del Protocolo:	[Redacted]
		Código del Ensayo Clínico (INS):	[Redacted]

**III. IDENTIFICACIÓN DEL REPORTE DE EVENTO ADVERSO**

1. N° Notificación del INS:	00059-24(2)	2. N° Notificación del Patrocinador:	2024-058210
3. Tipo de Notificación:	<input type="checkbox"/> Inicial <input checked="" type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Final		

**IV. INFORMACIÓN DEL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

4. Código de identificación del sujeto de investigación:	604009-001	5. Sexo:	<input checked="" type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Gestante
6. Fecha de Nacimiento del sujeto de investigación:	16/04/1945	7. Edad:	Años: 79 Me
8. Peso (kg):	60.000	9. Talla (cm):	150.00

**V. INFORMACIÓN DEL EVENTO ADVERSO SERIO**

10. Evento Adverso Serio (Diagnóstico Médico):		
11. Terminología	12. Evento Adverso Serio	13. Tipo de EA
MedDRA	C3714636 Neumonitis	<input type="checkbox"/> Esperado
MedDRA	10035664 Neumonía	<input type="checkbox"/> Esperado
	<input checked="" type="checkbox"/> Muerte <input checked="" type="checkbox"/> Puso en riesgo la vida del paciente <input checked="" type="checkbox"/> Requirió hospitalización	

18. Desenlace del EAS:

En recuperación     Condición mejorada     Condición deteriorada     Condición aun presente y sin cambios

<input type="checkbox"/> Recuperado	Fecha de Recuperación: N/A	
<input type="checkbox"/> Recuperado con secuela	Fecha de Recuperación: N/A	Especificar Tipo de Secuela: N/A
<input type="checkbox"/> No Recuperado		

<input checked="" type="checkbox"/> Muerte	Fecha de Muerte: 15/04/2024	Causa básica de muerte: Neumonitis	Autopsia: <input type="checkbox"/> Si <input checked="" type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> No hay información	Explique por qué: N/A		

19. Evaluación de causalidad:

Terminología	Evento Adverso	Relación según el investigador		Relación según el patrocinador	
MedDRA	C3714636 Neumonitis	<input type="checkbox"/> Relacionado: <input type="checkbox"/> Definida <input checked="" type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> No Relacionado: <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Condicional	<input type="checkbox"/> Relacionado: <input type="checkbox"/> Definida <input checked="" type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> No Relacionado: <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Condicional
MedDRA	10035664 Neumonía	<input type="checkbox"/> Relacionado: <input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible	<input checked="" type="checkbox"/> No Relacionado: <input checked="" type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Condicional	<input type="checkbox"/> Relacionado: <input type="checkbox"/> Definida <input checked="" type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible	<input type="checkbox"/> No Relacionado: <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Condicional

19.1 Análisis de la causalidad:

**Por el Investigador Principal:**  
 Neumonitis: Fundamentos para la causalidad del investigador: evento descrito previamente con inmunoterapia y motivo por el cual el evento ocurrió días después de la infusión. Neumonía: Fundamentos para la causalidad del investigador: no se proporcionó ninguna explicación alternativa.

**Por el Patrocinador:**  
 Neumonitis: Fundamentos para la causalidad de la compañía: la compañía evaluó el caso como relacionado con el fármaco del estudio a ciego en esta paciente de 79 años con melanoma en estadio IV conocido. El evento ocurrió 12 días después de la tercera dosis del fármaco del estudio en el contexto de neumonía simultánea. La paciente desarrolló insuficiencia respiratoria de tipo 1, mientras que una evaluación respiratoria indicó enfermedad intersticial inducida por el fármaco. Cabe mencionar que los resultados de la TC de tórax mostraron un patrón de neumonía intersticial frente a carcinomatosis. A pesar del tratamiento de apoyo y del tratamiento con medicamentos antimicrobianos y corticoesteroides, la paciente falleció. Los eventos inmunitarios son riesgos reconocidos de los inhibidores del punto de control inmunitario, especialmente después de las primeras dosis; teniendo en cuenta esto y la información proporcionada, el evento se evalúa como relacionado. El evento es confuso debido a los antecedentes relevantes de la paciente de atelectasia, tuberculosis pulmonar y riesgos inherentes de infección en neoplasias malignas en estadio IV. Se ha solicitado más información.

Neumonía: Fundamentos para la causalidad de la compañía: la compañía evaluó el caso como relacionado con el fármaco del estudio a ciego en esta paciente de 79 años con melanoma en estadio IV conocido. El evento ocurrió 12 días después de la tercera dosis en el contexto de neumonitis simultánea. La paciente desarrolló insuficiencia respiratoria de tipo 1, mientras que una evaluación respiratoria indicó enfermedad intersticial inducida por el fármaco. Cabe mencionar que los resultados de la TC de tórax mostraron un patrón de neumonía intersticial frente a carcinomatosis. A pesar del tratamiento de apoyo y del tratamiento con medicamentos antimicrobianos y corticoesteroides, la paciente falleció. Los eventos de infección grave son riesgos reconocidos de los inhibidores del punto de control inmunitario, teniendo en cuenta esto y la información proporcionada, el evento se evalúa como relacionado. El evento es confuso debido a los antecedentes relevantes de la paciente de atelectasia, tuberculosis pulmonar y riesgos inherentes de infección en neoplasias malignas en estadio IV. Se ha solicitado más información.

20. Si el EAS no está relacionado al producto en Investigación, indicar si está asociado a:

Procedimiento del estudio  
 Procedimiento de la enfermedad subyacente  
 Otra condición o enfermedad: \_\_\_\_\_  
 Otro medicamento: \_\_\_\_\_  
 Violación al protocolo  
 Otra causa: \_\_\_\_\_



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

# GRACIAS

[consultaensayos@ins.gob.pe;](mailto:consultaensayos@ins.gob.pe)



PERÚ

Ministerio  
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

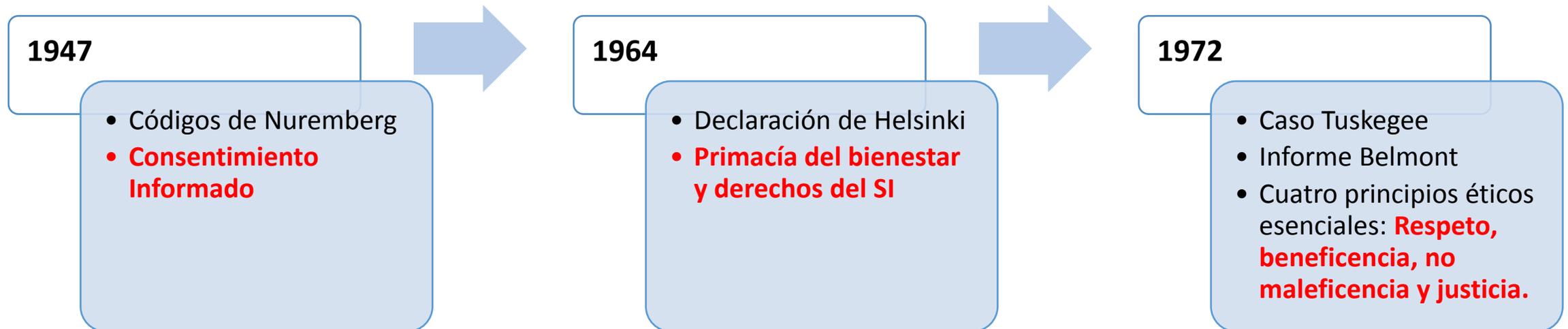


BICENTENARIO  
DEL PERÚ  
2021-2024

# Aplicación de los postulados éticos en la metodología de los protocolos de ensayos clínicos

**Diego André Ale Mauricio**  
Coordinador SUDEC  
Instituto Nacional de Salud

## Un breve repaso...



# Algunas precisiones adicionales

**Declaración de Helsinki:** *“El protocolo de investigación debe presentarse a un comité de ética en la investigación para que dicho comité **lo considere, comente, asesore y apruebe antes** de que comience el ensayo. El comité debe ser independiente del investigador, el patrocinador y cualquier otra influencia indebida. Debe tener en cuenta las leyes y normas del país o los países en los que se realizará la investigación al igual que las normas y estándares internacionales pertinentes, pero no se debe permitir que éstos **reduzcan o eliminen ninguna de las protecciones para los participantes** en la investigación establecidas en la presente Declaración.”*



# Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

## Su cumplimiento garantiza:

- Protección de los derechos, seguridad y bienestar de los SI.
- Los datos generados del ensayo clínico son creíbles.



# Principios de las BPC

Los ensayos clínicos **deben realizarse según los principios éticos originados en la Declaración de Helsinki**, y que sean coherentes con las BPC y los requisitos regulatorios pertinentes.

Antes de comenzar un ensayo, se deben considerar los riesgos e inconvenientes previsibles frente a los beneficios previstos para el sujeto que participa en el ensayo y la sociedad. **Solamente se debe iniciar y continuar el ensayo si los beneficios previstos justifican los riesgos**

Los **derechos, la seguridad y el bienestar** general de los sujetos que participan en el ensayo **son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.**

Los ensayos clínicos deben ser **sólidos desde el punto de vista científico** y deben estar descritos en un protocolo claro y detallado.



**La información clínica y no clínica disponible** acerca de un producto de investigación **debe** avalar adecuadamente el ensayo clínico propuesto.

**Cada ensayo debe realizarse según el protocolo** que ha recibido la aprobación u opinión favorable previa de la junta de revisión institucional (JRI) o el comité de ética independiente (CEI).

**La atención médica brindada a los sujetos**, y las decisiones médicas tomadas en representación de ellos, **siempre deben ser responsabilidad de un médico** calificado o, cuando corresponda, de un **dentista calificado.**



Cada persona que **participe en la realización de un ensayo clínico debe estar calificada** por su educación, capacitación y experiencia para realizar la(s) tarea(s) que le corresponda(n).

Se debe **obtener un consentimiento informado** otorgado libremente de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.

**Toda la información del ensayo clínico** debe registrarse, gestionarse y almacenarse de manera que pueda ser informada, interpretada y verificada con precisión.



**Debe protegerse la confidencialidad de los registros** que puedan identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad en cumplimiento de los requisitos regulatorios pertinentes.

**Los productos de investigación deben fabricarse, gestionarse y almacenarse** de manera coherente con las buenas prácticas de fabricación (BPF) pertinentes. **Se los debe utilizar según el protocolo aprobado.**

Se **deben implementar sistemas** con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

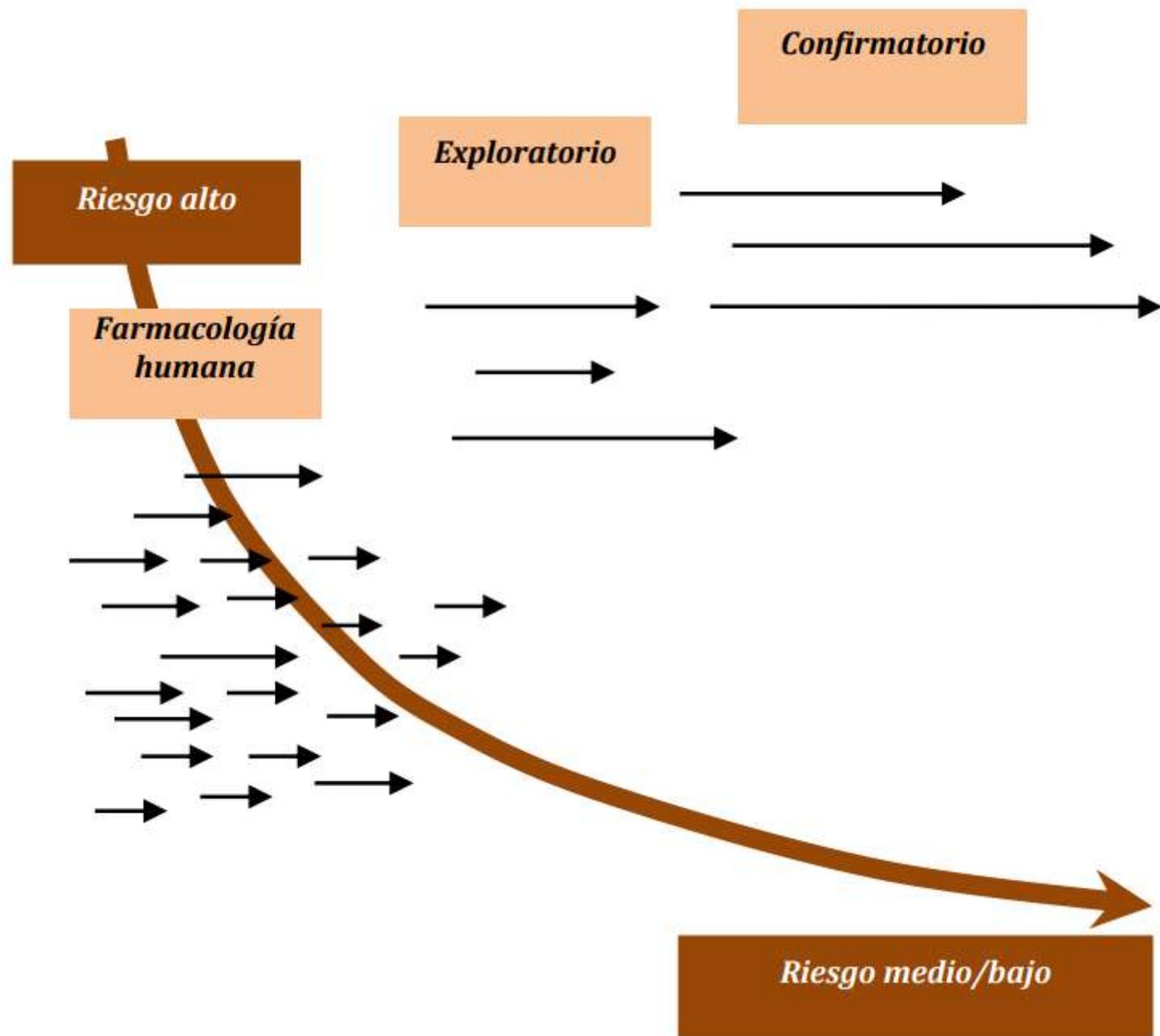
# Consideración del riesgo en ensayos clínicos

Experiencias clínicas acumulativas

Población de estudio

Características biológicas y químicas del PI





# Aplicación de los principios éticos en protocolos de ensayos clínicos

*“Todo lo que es metodológicamente incorrecto, es éticamente inaceptable”*

- ¿Relación beneficio-riesgo?
- ¿Conocimiento importante o nulo?



# Recordando sobre la validez interna y externa del estudio

## Validez interna

*Credibilidad de resultados*

- Asignación aleatoria
- Enmascaramiento – *carácter ciego*
- Tamaño de la muestra
- Utilización de placebo

## Validez externa

*Generalización de resultados*

- Criterios de selección
- Participación en el estudio
- Pérdidas pre-aleatorización
- Cumplimiento terapéutico

## Relevancia clínica

- Impacto y alcance clínico.

## No maleficencia

- Validez científica:
  - *Hipótesis plausible (justificación y objetivos)*
  - *Corrección metodológica (asignación aleatoria, placebo)*
  - *Tamaño de la muestra*
- Competencia del equipo investigador.

## Respeto por las personas

- Consentimiento informado
  - *Voluntariedad (sin presión externa ni influencia indebida)*
  - *Información*
  - *Comprensión*
- Confidencialidad

## Beneficencia

- Relación beneficio/riesgo
- Riesgo no superior al mínimo

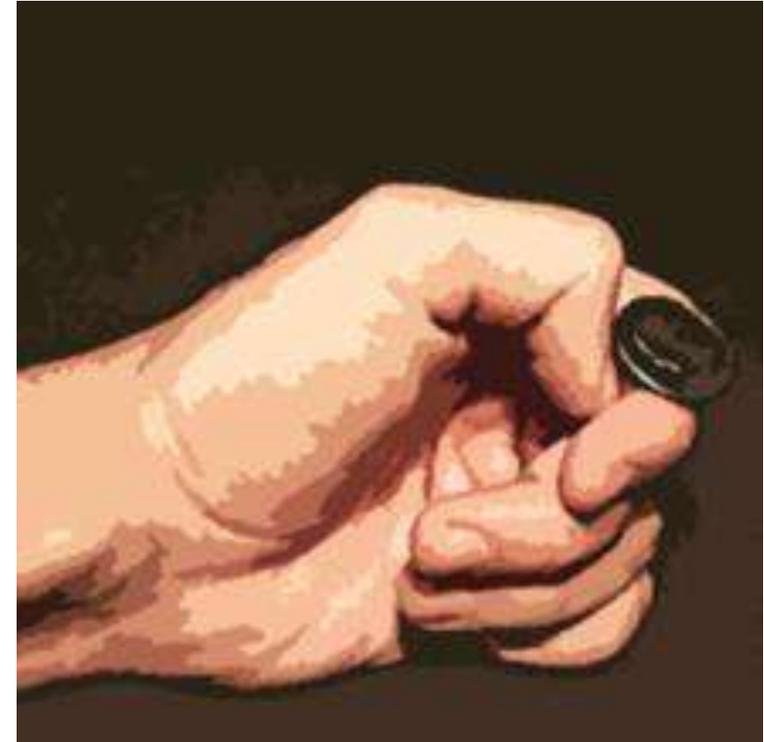
## Justicia (distributiva)

- Criterios de selección
- Poblaciones vulnerables
- Previsión de compensación por daños (póliza)
- Repercusión social y económica del ensayo

# Ética en la asignación aleatoria

Propósitos:

- Eliminar **sesgo de selección** por el IP (consciente o inconsciente)
- Misma probabilidad de que un SI sea asignado al grupo intervención o control
- Es necesario *clínical equipoise*





PERÚ

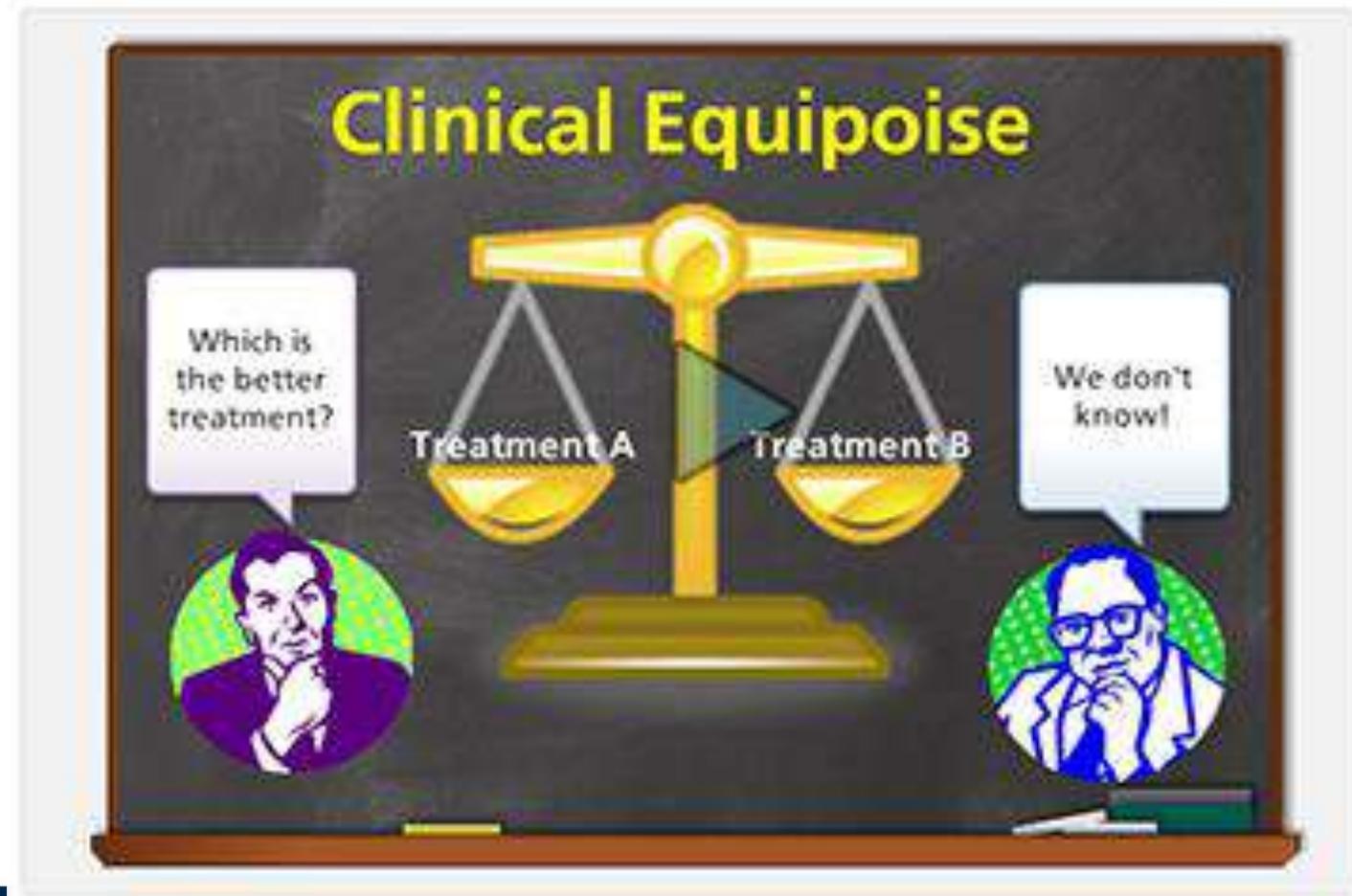
Ministerio de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



*“Estado de incertidumbre genuina sobre las intervenciones”*



# Ética en el uso de placebo

Es inapropiado cuando:

- **Existe un tratamiento** que evita la muerte o morbilidad irreversible



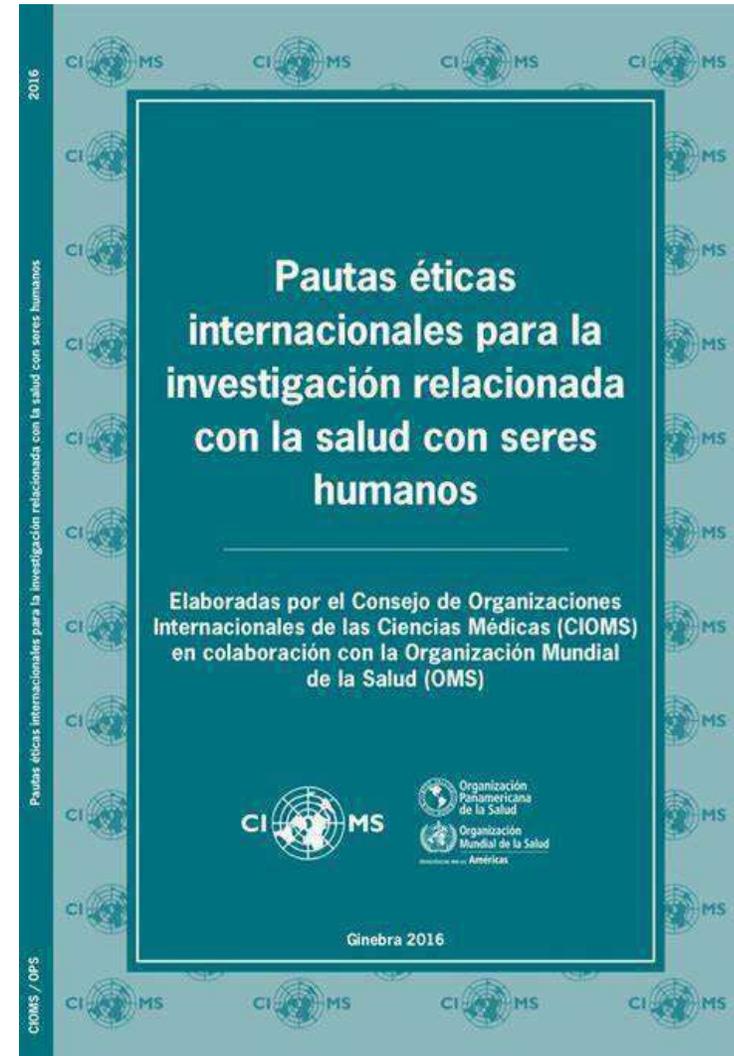
# Ética en el uso de placebo

Es viable cuando:

- **No existe un tratamiento** estándar (SOC)
- El SOC **tiene toxicidad o no es tolerado** por los pacientes



# Guías Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos de las CIOMS/OMS



# Validez científica de un ensayo clínico

*¿Es la investigación metodológicamente válida y científicamente sólida?  
¿Se emplean en el diseño científico y estadístico los estándares generalmente aceptados, y permiten lograr los objetivos del estudio?  
¿Se obtendrán datos válidos y confiables que puedan ser generalizables? ¿Es factible el estudio? ¿Contiene medidas para que los participantes reciban las intervenciones en el cuidado de salud que les corresponderían? Si no, ¿Están justificados el diseño de las intervenciones y están los participantes protegidos de daño serios?  
¿Está justificada la elección de la población del estudio? ¿Los criterios de inclusión y exclusión responden a razones científicas? ¿Se describen adecuadamente las actividades, intervenciones y procedimientos del ensayo clínico?*



**No son preguntas dicotómicas**



**Se debe visualizar análisis**

# SEPARADOR DE PÁGINA



PERÚ

Ministerio  
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD





INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

# GRACIAS



Lorem ipsus@lorem.ipsus



PERÚ

Ministerio  
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO  
DEL PERÚ  
2021-2024

# TEMA 3

## FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Q.F. Elisa Jeovana Gálvez Dávila

Equipo de Trabajo SUDEC - DIIS  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio  
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO  
DEL PERÚ  
2021-2024

# AGENDA

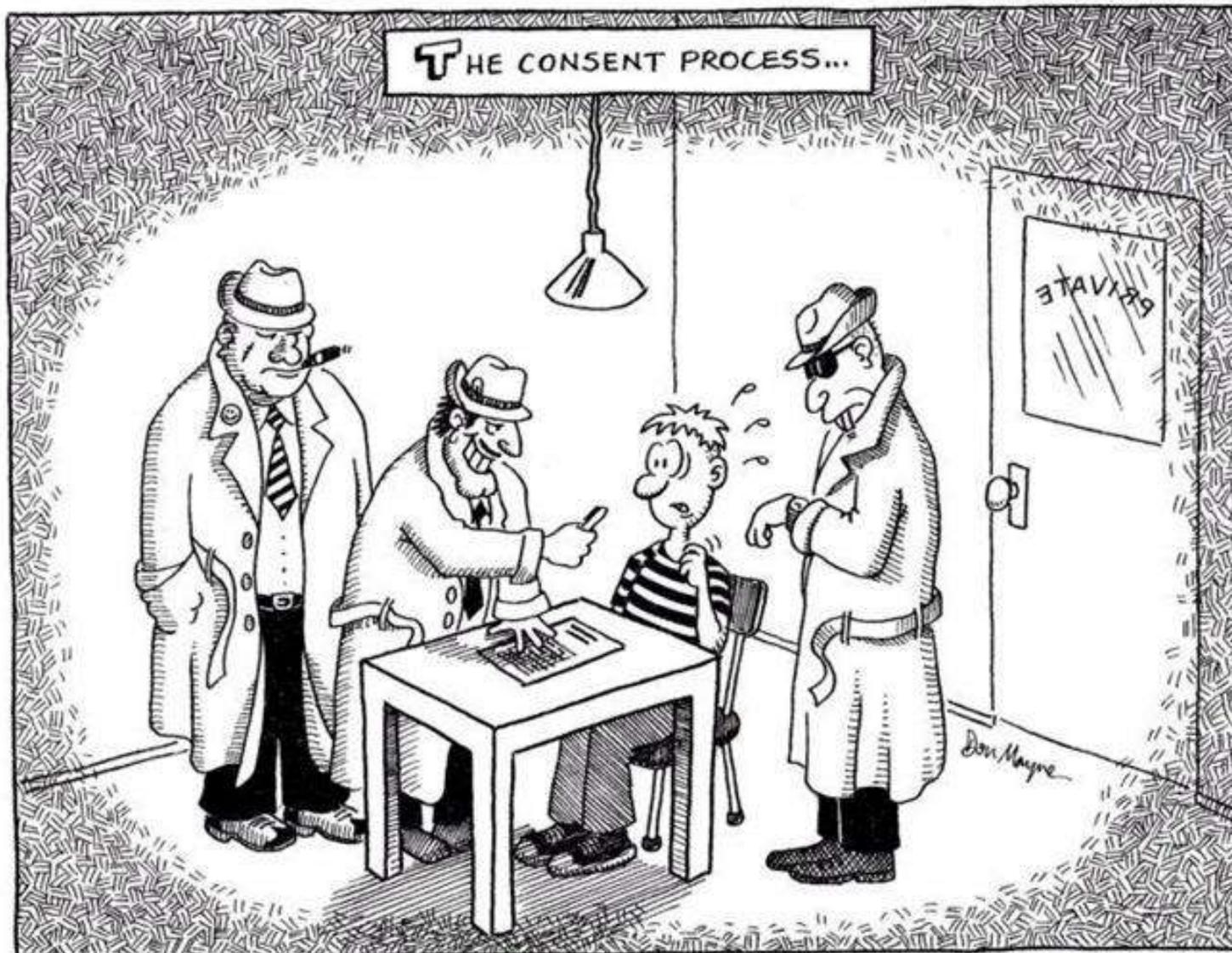
- 01** Introducción
- 02** Proceso de consentimiento informado
- 03** Publicidad para enrolar pacientes
- 04** Compensación por la participación de los SI

# INTRODUCCIÓN

# Time Magazine April 22 2002. Medical Testing: Human Guinea Pigs

Fuente: <https://content.time.com/time/covers/0,16641,20020422,00.html>





# PROCESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

# PROCESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Proceso** mediante el cual un sujeto confirma **voluntariamente su voluntad de participar** en un ensayo en particular, después de haber sido **informado de todos los aspectos** del ensayo que son **relevantes su decisión**.

ICH E6 Rev 2 (1.28)

Autonomía



# PROCESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Toda investigación debe desarrollarse con el debido respeto y preocupación por los derechos y bienestar de los participantes.



## ¿A quién va dirigido?

- Adultos
- Mujeres y varones con capacidad reproductiva (**Artículo 20**)
- Gestantes (**Artículo 21**)
- Menores de edad (**Artículo 18**) (Asentimiento informado)
- Personas con discapacidad (**Artículo 19**)
- Grupos subordinados (**Artículo 24**)
- Pueblos indígenas u originarios (**Artículo 25**)

# PROCESO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



# CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI

## CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI



**Información clara  
precisa, completa,  
veraz**



**Lenguaje e idioma  
comprensible**

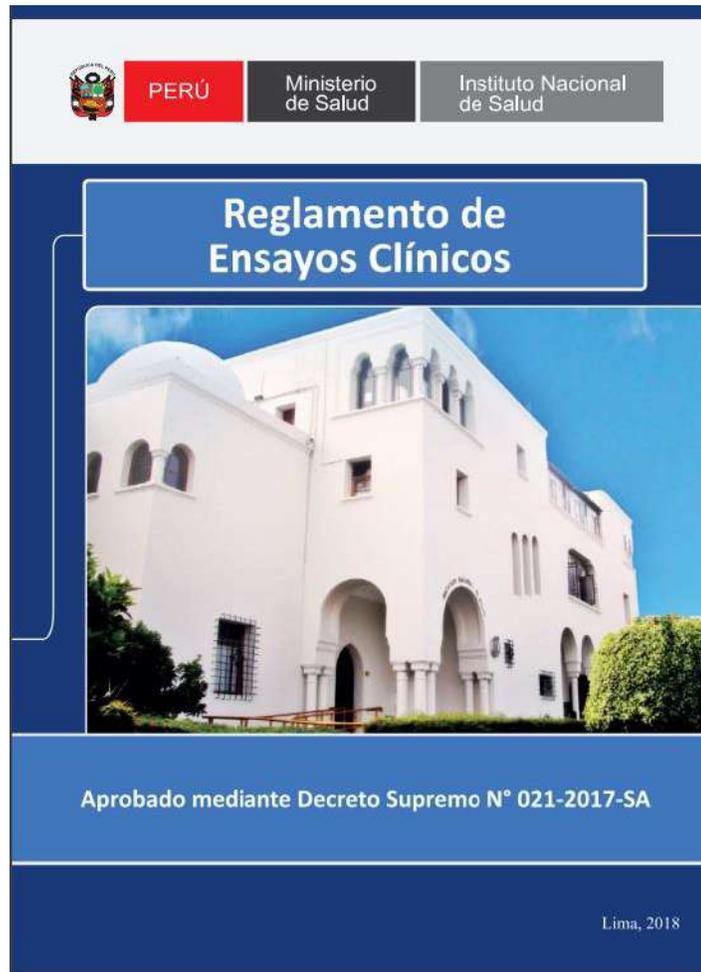


**No incluir lenguaje  
exculpatorio a través  
del cual haga que el  
participante renuncie  
o parezca renunciar a  
cualquiera de sus  
derechos legales.**



**No deben contener  
afirmaciones no  
comprobadas de  
eficacia o certeza de  
beneficio, ya sean  
explícitas o implícitas,  
que puedan influir  
indebidamente en los  
posibles sujetos.**

# CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI



Artículo 34. Requisitos para el formato de consentimiento informado

ANEXO 4

GUÍA PARA EL FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

## CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI



Justificación, objetivos y propósito de la investigación

Propósito del estudio



Descripción del PI, experiencia anterior, razones para su desarrollo, aprobado o no en Perú y en otros países.



Circunstancias y/o razones para dar por terminado el estudio o la participación del SI.



Placebo y razones para su uso.



Alternativas disponibles en el país

# CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI

## Detalles



Aleatorización: probabilidad  
Cegamiento: uso, ruptura



Procedimientos del estudio  
Duración esperada de la participación (número y duración de visitas).



Almacenamiento de muestras biológicas o sus remanentes para estudios futuros



Muestras biológicas: tipo, cantidad y número de veces.  
Destino final de muestras biológicas.

# CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI

Beneficios



Beneficios derivados del estudio

# CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI

## Riesgos



Riesgos y molestias de los procedimientos



Riesgos y molestias del PI y comparador: razonablemente previstos, EA, EA inesperados



Pruebas de embarazo  
Acceso gratuito anticonceptivos  
Procedimientos en caso de embarazo

## CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI



Datos del SI: ¿cuáles? ¿quiénes tendrán acceso? ¿almacenamiento y protección? ¿retiro del CI: manejo de datos y muestras?



Atención médica y tratamiento gratuito en caso de lesión o EA. Indemnización.



Gratuidad de los tratamientos y procedimientos



Compromiso de proporcionarle información actualizada



Compensación económica por gastos adicionales

Derechos



# CONTENIDO ESENCIAL EN UN FCI

## Introducción:

- Razones para invitarlo a participar
- Participación libre voluntaria
- Medidas para evitar la coacción

Información de los resultados: ¿quién?, ¿momento?, justificación en caso de no revelar datos de forma temporal o permanente.

Compromisos que asume el SI

## Otra información

Acceso post-estudio

Información en el REPEC.  
Resultados finales del EC:  
momento, medio y responsable



# PUBLICIDAD PARA RECLUTAR SI

# PUBLICIDAD PARA RECLUTAR SI



# PUBLICIDAD PARA RECLUTAR SI

## REC: ARTÍCULO 32

01

La información difundida deje en claro que la participación del potencial SI se da en el marco de un EC

02

Información no coercitiva

03

No afirmar con certeza un resultado favorable u otros beneficios más allá de lo que se indica en el protocolo y FCI

04

No indicar en forma implícita o explícita que el PI es eficaz y/o seguro o que es equivalente o mejor que otros productos existentes.

05

No ofrecer “tratamiento médico gratuito”

Afirmaciones que no deben utilizarse:

- Cualquier afirmación implícita o expresa que la investigación está aprobada por una autoridad regulatoria



PERÚ

Ministerio  
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

# COMPENSACIÓN POR LA PARTICIPACIÓN DE LOS SI

# COMPENSACIÓN POR LA PARTICIPACIÓN DE LOS SI

## REC: Artículo 35

Los sujetos de investigación podrán recibir del patrocinador una **compensación razonable** por los **gastos extraordinarios** ocasionados y **pérdida de productividad** que se deriven de su participación, que estará especificada en el consentimiento informado.

El CIEI evaluará dicha compensación según cada caso; y, evaluará que **no influya indebidamente** en el **consentimiento** del sujeto de investigación.



# COMPENSACIÓN POR LA PARTICIPACIÓN DE LOS SI

## Preocupaciones éticas:

- Incentivos indebidos
- Poblaciones vulnerables: capacidad limitada



# COMPENSACIÓN POR LA PARTICIPACIÓN DE LOS SI

## Caso 1:

- Se está estudiando una población de personas con graves desventajas económicas, una tarjeta de regalo de comestibles de S/100 puede considerarse un incentivo indebido. Si 100 soles pueden significar la diferencia entre poner comida en la mesa o pasar hambre, ese incentivo puede considerarse coercitivo. Las personas pueden sentirse obligadas a participar si la compensación afectará significativamente su bienestar físico, psicológico o económico; esto, a su vez, compromete el carácter voluntario del estudio.



# COMPENSACIÓN POR LA PARTICIPACIÓN DE LOS SI

## Caso 2:

- Ofrecer a estudiantes universitarios 100 soles por visita para enrolarse en un ensayo clínico para tratar la dependencia severa al alcohol podría considerarse excesivamente influyente porque la cantidad podría incitar a los estudiantes a enrolarse.





INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

# GRACIAS



[consultaensayos@ins.gob.pe](mailto:consultaensayos@ins.gob.pe)



PERÚ

Ministerio  
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO  
DEL PERÚ  
2021-2024