

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 072 -2019-J-OPE/INS

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 30 de abril de 2019

VISTO:

El Proveído N° 098-2019-OGITT/INS de fecha 20 de marzo de 2019, de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica; el Proveído N° 321-2018-OGAT/INS de fecha 26 de noviembre de 2018, de la Oficina General de Asesoría Técnica; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud; asimismo, en su artículo 28 preceptúa que la investigación experimental con personas debe ceñirse a la legislación sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y otras Declaraciones que actualicen los referidos postulados;

Que, el artículo 33 de la Ley N° 27657, Ley del Ministerio de Salud, refiere que el Instituto Nacional de Salud, tiene como misión desarrollar y difundir la investigación y la tecnología en los campos de i) La salud ocupacional y protección del ambiente centrado en la salud de las personas, ii) La salud pública y el control de las enfermedades transmisibles, iii) La alimentación y nutrición para la salud de la población, iv) Los productos biológicos relacionados con la salud de las personas, v) La investigación, el conocimiento y difusión de aspectos interculturales para mejorar la salud de la población, y vi) El control de calidad de medicamentos, insumos, drogas y otros;

Que, resulta necesario concordar el numeral 2 del artículo 136 del Decreto Supremo N° 008-2017-SA que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, en el que refiere que el Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Adscrito al Ministerio de Salud; y, lo dispuesto en el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, el cual señala en sus artículos 3 y 4, que el Ministerio de Salud es el Ente Rector del Sector Salud y comprende entre varias materias del ámbito de su competencia, la de investigación y tecnología en salud, siendo ésta por tanto ejecutada a través del Instituto Nacional de Salud, en su calidad de Organismo Público Adscrito al Ministerio de Salud;

Que, el Decreto Supremo N° 001-2003-SA que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, dispone en su artículo 5, la misión de promover, desarrollar y difundir la investigación científica - tecnológica y la prestación de servicios en campos de la salud pública, entre otros; y a través del artículo 6, determina como uno de sus objetivos estratégicos institucionales, el desarrollo de las investigaciones en salud para la prevención del riesgo, protección del daño, recuperación de la salud y rehabilitación de las capacidades de las personas;

Que, el artículo 7 del Reglamento de Ensayos Clínicos, aprobado con Decreto Supremo N° 021-2017-SA, estipula que el Instituto Nacional de Salud es la autoridad encargada a nivel nacional de velar por el cumplimiento del referido Reglamento y de las normas conexas que rigen la autorización y ejecución de los ensayos clínicos, así como dictar las disposiciones complementarias que se requieran para su aplicación. Asimismo, mediante su artículo 121 decreta que la supervisión de los ensayos clínicos se efectúa a través de inspecciones ordinarias y extraordinarias, con un personal calificado multidisciplinario, requiriéndose de una Guía de Inspecciones, aprobada por resolución del Instituto Nacional de Salud;



M. CALACOTE



P. RIEGAL



Q. RIVERA



R. FERNANDEZ S.



N. ESPIRITU S.



M. Pacheco A.



M. CERNA H.

Que, como parte del proceso de evaluación y calificación de las Autoridades Reguladoras Nacionales, la Organización Panamericana de Salud requiere el cumplimiento del indicador 5102, el cual señala que las bases legales exigen a todos los involucrados en el ensayo clínico que cumplan con las Buenas Prácticas Clínicas;



M. Catacora

Que, mediante Proveído N° 321-2018-OGAT/INS de fecha 26 de noviembre de 2018, el Director General de la Oficina General de Asesoría Técnica hizo suyo en todos sus extremos el contenido del Informe N° 058-2018-OEO-OGAT/INS, del Director Ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Organización, emitiendo opinión favorable a la revisión formal de la Guía de Inspecciones a Ensayos Clínicos, propuesto por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica;



P. RIEGAL

Que, mediante Proveído N° 098-2019-OGITT/INS de fecha 20 de marzo de 2019, la Directora General de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica hizo suyo en todos sus extremos la Nota Informativa N° 058-2019-OGITT/INS de fecha 19 de marzo de 2019, de la Directora Ejecutiva de Investigación, en la cual, adjunta la versión final de la Guía de Inspecciones a Ensayos Clínicos, la misma que cuenta con la opinión favorable para que continúe con el trámite de aprobación respectivo, luego de haberse evaluado las observaciones realizadas por la Oficina General de Asesoría Jurídica, las cuales fueron subsanadas conforme lo señalado por el Coordinador del Área de Inspecciones, mediante Nota Informativa N° 026-2019-INPECCIONES-OEI-OGITT-OPE/INS;



G. RIVERA

Que, en consecuencia, es necesario establecer mediante una Guía, la descripción detallada del proceso de inspección de ensayos clínicos dentro del marco del Reglamento de Ensayos Clínicos, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y los postulados éticos, resultando preciso aprobar el documento normativo correspondiente;



F. HERNANDEZ

Con el visto de los Directores Ejecutivos de las Oficinas Ejecutivas de Organización e Investigación, de los Directores Generales de las Oficinas Generales de Investigación y Transferencia Tecnológica, de Asesoría Técnica y de Asesoría Jurídica, y del Sub Jefe del Instituto Nacional de Salud; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 021-2017-SA, Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú; en el Decreto Supremo N° 008-2017-SA, Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud; en la Ley N° 26842, Ley General de Salud; en la Ley N° 27657, Ley del Ministerio de Salud; y, en uso de las atribuciones establecidas en el inciso h) del artículo 12 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 001-2003-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1.- Aprobar la Guía de Inspecciones a Ensayos Clínicos, que forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

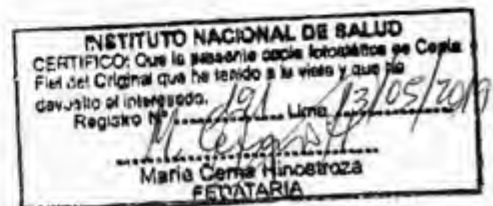
Artículo 2.- Remitir copia de la presente Resolución Jefatural a la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, para conocimiento y fines pertinentes.

Artículo 3.- Encargar a la Oficina Ejecutiva de Organización, la publicación de la presente Resolución Jefatural en el Portal Institucional del Instituto Nacional de Salud (www.ins.gob.pe).

Regístrese y comuníquese.



HANS VÁSQUEZ SOPLOPUCO
Jefe
Instituto Nacional de Salud



N. ESPIRITU S.



M. Pacheco A.



OFICINA GENERAL DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA OGITT

GUÍA PARA INSPECCIONES A ENSAYOS CLÍNICOS



G. RIVERA



C. HERNÁNDEZ S.



N. ESPÍRITU S.



Elaborado por	OGITT	Med. Cinthia Salomé Hurtado Esquén Méd. Elena Silvia Carlos Erazo Q.F. Rosario Belleza Zamora Med. José Abel Gonzales Díaz
Revisado por:	OEI-OGITT DG-OGITT OEO-OGAT DG-OGAJ	Med. Catherine Hernández Sotomayor Med. Nora Espiritu Salazar Med. Germán Rivera Del Río Abog. Mayerlin Pacheco Abarca
Aprobado por:	Jefatura Resolución Jefatural N°	Med. Hans Demetrio Vásquez Soplopuco -2019-J-OPE/INS

2019

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1. FINALIDAD	4
2. OBJETIVO	4
3. BASE LEGAL	4
4. ÁMBITO DE APLICACIÓN	4
5. PROCEDIMIENTO	5
6. CONSIDERACIONES GENERALES	5
7. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	8
8. RECOMENDACIONES	18
9. ANEXOS	18
10. BIBLIOGRAFÍA	18



INTRODUCCIÓN

El Instituto Nacional de Salud (INS), a través de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, (OGITT), ha elaborado la "Guía para Inspecciones a Ensayos Clínicos" dando cumplimiento a lo dispuesto en los artículos 121 y 122 del Reglamento de Ensayos Clínicos aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017 SA, y recogiendo los principios de la Guía para las Buenas Prácticas Clínicas según lo dispuesto por la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano", cuya base se centra en los principios éticos, fundamentados principalmente en la declaración de Helsinki.

La presente Guía, constituye un instrumento de apoyo para los inspectores de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica. Ha sido elaborada dentro del marco de la Ley N° 26842 Ley General de Salud, que en el numeral XV de su Título Preliminar dispone que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud; asimismo, preceptúa en su artículo 28, que la investigación experimental con personas debe ceñirse a la legislación especial sobre la materia ya los postulados éticos contenidos en la declaración de Helsinki y otras Declaraciones que contengan los referidos postulados.

En esa misma línea, la nueva Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud aprobada por Decreto Legislativo N° 1161, en su artículo 3, al definir el ámbito de competencia, incluye entre varias materias, la investigación y tecnologías en salud, la que corresponde a esta Institución, asumirla, por ello en el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017 SA, señala en el literal a) numeral 136.1 del artículo 136, que el Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público adscrito a ese Sector.



G. RIVERA

En este marco las inspecciones se orientan a velar por la calidad e integridad de los datos u otros elementos relacionados con un ensayo clínico, así como proteger los derechos, la seguridad, dignidad y el bienestar de los sujetos de investigación.



C. HERNÁNDEZ S.

En razón de lo expuesto, ponemos a consideración de la comunidad científica en salud, la "Guía para Inspecciones a Ensayos Clínicos", con la convicción que este documento constituye una herramienta útil para los inspectores, facilitándole el cumplimiento de sus obligaciones, dentro del marco de las disposiciones legales antes mencionadas.

HANS DEMETRIO VÁSQUEZ SOPLOPUCO
JEFE
Instituto Nacional de Salud



N. ESPRITU S.



GUÍA PARA INSPECCIONES A ENSAYOS CLÍNICOS

1. FINALIDAD

Contribuir a la protección de los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, así como, a que los datos obtenidos en un ensayo clínico sean fiables y sólidos.

2. OBJETIVO

Estandarizar la realización del procedimiento de inspección de los ensayos clínicos que realiza un equipo de inspectores, a efectos de supervisar el cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas y los postulados éticos establecidos en el Reglamento de Ensayos Clínicos,.

3. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 29459 Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Legislativo N° 1161 que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud
- Decreto Supremo N° 006-2017-JUS, que aprueba el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444 Ley del Procedimiento Administrativo General.
- Decreto Supremo N° 021-2017 SA que aprueba el Reglamento de Ensayos Clínicos
- Decreto Supremo N° 039- 2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 30024 Ley que crea el Registro Nacional de Historias Clínicas Electrónicas.
- Decreto Supremo N° 016- 2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 013-2006-SA, que aprueba el Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo.
- Decreto Supremo 001-2003-SA, Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud.
- Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud"
- Resolución Ministerial N°214-2018/MINSA, que aprueba NT N° 139-MINSA/2018/DGAIN Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica.
- Resolución Ministerial N°546-2011/MINSA, que aprueba NTS N°021-MINSA/DGSP-V.03 Norma Técnica de Salud "Categorías de Establecimientos del Sector Salud"
- Resolución Jefatural N° 331-2015-J-OPE/INS que aprueba la Directiva N°042- INS/OGAT-V.01 "Directiva para la Emisión y Notificación de Actos Resolutivos en el Instituto Nacional de Salud"
- Resolución Jefatural N° 204-2013-J-OPE/INS que aprueba la Directiva N°037- INS/OGAT-V.01 "Directiva para el Uso, Redacción y Remisión de las Comunicaciones Escritas en el Instituto Nacional de Salud"



4. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Guía es de uso obligatorio por todos los inspectores acreditados por la Oficina, General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT), para realizar las inspecciones de los ensayos clínicos a efectos de supervisar el cumplimiento del Reglamento de Ensayos Clínicos. Así mismo, es de aplicación a las personas naturales o jurídicas, entidades públicas o privadas, nacionales o extranjeras que realicen o estén vinculadas con ensayos clínicos en el país.



5. PROCEDIMIENTO

La presente Guía estandariza el procedimiento de INSPECCIÓN A ENSAYOS CLÍNICOS que se realiza en cumplimiento de lo dispuesto en los artículos 121 y 122 del Reglamento de Ensayos Clínicos aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017 SA.

6. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

Para la aplicación de los aspectos contenidos en la presente Guía, se tendrán en cuenta las siguientes definiciones operativas:

- a) **Acta de Inspección:** Es el documento elaborado por los inspectores en el lugar de inspección, con indicación del lugar, fecha y hora de la inspección, el detalle de los hallazgos encontrados, las recomendaciones de ser el caso, la manifestación de los involucrados, así como de los sujetos de investigación, cuando corresponda. El Acta debe estar suscrita por el Investigador Principal e inspectores, y puede suscribirlo, el representante del Patrocinador, si estuviera presente.
- b) **Administrado:** Se considera administrado respecto de algún procedimiento a la persona natural o jurídica quienes lo promuevan como titulares de derechos o intereses legítimos individuales o colectivos. Aquellos que sin haber iniciado el procedimiento, posean derechos o intereses legítimos que puedan resultar afectados por la decisión a adoptarse.
- c) **Buenas Prácticas Clínicas:** Es un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que proporcionan una garantía de que los datos y resultados reportados son creíbles y precisos, y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos de investigación, según lo dispuesto por la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.
- d) **Confidencialidad:** Obligación de mantener, por parte de todas las personas y entidades participantes, la privacidad de los sujetos de investigación incluyendo su identidad, información médica personal y la información generada en el ensayo clínico, a menos que su revelación haya sido autorizada expresamente por la persona afectada o, en circunstancias extraordinarias y con razones plenamente justificadas, por las autoridades competentes.
- e) **Consentimiento informado:** Es el proceso por el cual el individuo expresa voluntariamente la aceptación de participar en un ensayo clínico, luego de haber recibido la información y explicación detallada sobre todos los aspectos de la investigación. La decisión de participar en la investigación ha sido adoptada sin haber sido sometido a coacción, influencia indebida o intimidación. El consentimiento informado se documenta por medio de un formato de consentimiento escrito, firmado y fechado.
- f) **Coordinador de inspecciones:** es el inspector encargado de coordinar la preparación y desarrollo de la inspección, así como las actividades de los inspectores.
- g) **Datos Fuente:** Toda la información contenida en los archivos originales y las copias certificadas de los archivos originales referente a hallazgos clínicos, observaciones u otras actividades del ensayo clínico que son necesarias para la reconstrucción y la evaluación del ensayo. Los datos fuente están contenidos en los documentos fuente (los archivos originales o las copias certificadas).
- h) **Documentación:** Incluye todos los registros de cualquier tipo, como documentos, registros magnéticos, ópticos, entre otros; que describen los métodos y conducción de estudio, factores que lo afectan y acciones tomadas. Comprende asimismo: el protocolo, copias de los requisitos presentados a la autoridad reguladora, autorización del ensayo clínico y aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI), curriculum vitae de los investigadores, formato de consentimiento informado, informes de monitoreo, certificados de auditorías, correspondencia, parámetros de referencia, formulario de registro de caso, comunicaciones periódicas y comunicación final, registros



originales como la historia clínica, pruebas de laboratorio, informes clínicos, diarios de los sujetos, entre otros relacionados al ensayo clínico.

- i) **Documentos esenciales:** Documentos que individual y colectivamente permiten una evaluación de la conducción de un estudio y de la calidad de los datos generales.
- j) **Documentos fuente:** Documentos y registros originales de los datos clínicos usados en un estudio, tales como historias clínicas, registros de laboratorio o farmacia, informes de imágenes y las imágenes mismas, diarios de participantes, datos registrados en instrumentos automatizados, medios magnéticos o microfilm y negativos fotográficos. Incluye a las copias exactas certificadas de tales documentos.
- k) **Equipo de investigación:** Grupo conformado por profesionales con competencias y conocimientos en la ejecución de un ensayo clínico y que cumplen un rol directo y significativo en dicha ejecución, incluye médicos, enfermeras, químicos farmacéuticos, entre otros profesionales liderados por un investigador principal.
- l) **Formulario de Reporte de Caso (FRC) ["Case Report Form" (CRF)]:** Un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida en el protocolo sobre cada sujeto de investigación para ser reportada al patrocinador.
- m) **Historia Clínica:** Documento médico legal en el que se registran los datos de identificación y de los procesos relacionados con la atención del paciente, en forma ordenada, integrada, secuencial e inmediata que el médico u otros profesionales de salud brindan al paciente y que son refrendados con la firma manuscrita o digital de los mismos. Las historias clínicas son administradas por los establecimientos de salud o los servicios médicos de apoyo.
- n) **Informe de Monitoreo:** Un informe escrito del monitor al patrocinador, de acuerdo a los manuales de procedimiento del patrocinador, después de cada visita al sitio del estudio y/o cualquier otra comunicación relacionada con el estudio.
- o) **Inspección:** Revisión oficial realizada por el INS de los documentos, instalaciones, registros, los sistemas de garantía de calidad y cualquier otra fuente que considere el INS; y, que esté relacionada con el ensayo clínico en el centro de investigación, en las instalaciones del patrocinador o de la Organización de Investigación por Contrato (OIC), CIEI o en cualquier otro que involucre al ensayo clínico.
- p) **Inspector líder:** Persona acreditada por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica para inspeccionar ensayos clínicos con formación académica, entrenamiento y experiencia, responsable de la planificación, desarrollo e informe de la inspección asignada.
- q) **Inspector secundario:** Persona acreditada por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica para inspeccionar ensayos clínicos con formación académica, entrenamiento y experiencia necesarios llevar a cabo e informar las inspecciones.
- r) **Institución de investigación:** son establecimientos de salud públicos o privados debidamente autorizados y categorizados por la autoridad de salud correspondiente, o quien haga sus veces, tales como hospitales, clínicas, institutos de salud especializados, donde funcionan los centros de investigación que realizan ensayos clínicos.
- s) **Producto en investigación:** Es un producto farmacéutico o dispositivo médico que se investiga o se utiliza como comparador en un ensayo clínico, incluidos los productos con registro sanitario cuando se utilicen o combinen, en la formulación o en el envase, de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre su uso autorizado. A efectos de esta guía los términos "producto farmacéutico" y "dispositivo médico" hacen referencia a lo señalado en la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- t) **Sujeto de Investigación:** El sujeto de investigación es el individuo que participa en un ensayo clínico y puede ser: a) Una persona sana. b) Una persona (usualmente un paciente) cuya condición es relevante para el empleo del producto en investigación.



6.2 DISPOSICIONES PARA LA INSPECCIÓN A ENSAYOS CLÍNICOS

- a) El Instituto Nacional de Salud (INS) es la autoridad encargada a nivel nacional de supervisar el cumplimiento del Reglamento de Ensayos Clínicos y de las normas conexas que rigen la autorización y ejecución de los ensayos clínicos, así como dictar las disposiciones complementarias que se requieran para su aplicación.
- b) La Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del INS inspecciona la realización de los ensayos clínicos en el país, a efectos de velar por la calidad e integridad de los datos u otros elementos relacionados con un ensayo clínico y proteger los derechos y el bienestar de los sujetos de investigación.
- c) Los ensayos clínicos, se realizan en un Establecimiento de Salud (Institución de Investigación) público o privado debidamente autorizado y categorizado por la autoridad de salud correspondiente, o quien haga sus veces, tales como hospitales, clínicas, institutos de salud especializados. En la institución de investigación podrán funcionar uno o más centros de investigación registrados.
- d) Las inspecciones se llevarán a cabo en el lugar en el que se realizan los ensayos clínicos (Centros de Investigación de los Establecimientos de Salud del Ministerio de Salud, Seguro Social de Salud (ESSALUD), Fuerzas Armadas, Policía Nacional, Servicios de Salud del Sector Privado), en las instalaciones del Patrocinador o de la OIC, Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI), en los establecimientos externos a los establecimientos de salud donde se realizan procedimientos de ensayos clínicos y en cualquier otra instalación que involucre al ensayo clínico.
- e) La supervisión se efectúa a través de inspecciones ordinarias y extraordinarias, con personal calificado (multidisciplinario, de ser el caso). Las inspecciones podrán realizarse al inicio, durante la ejecución y al finalizar el ensayo clínico.
- f) Los inspectores ejecutan inspecciones ordinarias, según la Programación Anual de Inspecciones Ordinarias, aprobado por la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica.
- g) Los inspectores ejecutarán inspecciones extraordinarias ante una denuncia recibida mediante comunicación telefónica al 748 1111 anexo 2191, comunicación escrita a través del correo electrónico: consultaensayos@ins.gob.pe o documento formal presentado a través de mesa de partes del INS y en caso de cualquier información relevante recibida en los reportes de seguridad, notificación de desviaciones, informes de avance de un ensayo clínico y/o solicitud justificada del equipo de evaluación de ensayos clínicos, previa evaluación y con la autorización que a criterio de la OGITT y/o de la Oficina Ejecutiva de Investigación (OEI) requiera ser inspeccionado.
- h) Para realizar las inspecciones de los ensayos clínicos (buenas prácticas clínicas), los inspectores acreditados actúan de acuerdo a las facultades dadas mediante artículo 122 del Reglamento de Ensayos Clínicos aprobado por Decreto Supremo N° 021-2017 SA. Los inspectores están facultados para: revisar la documentación del ensayo clínico para comprobar el cumplimiento del protocolo y sus enmiendas, revisar el consentimiento informado de los sujetos de investigación para comprobar que la seguridad, bienestar y los derechos de los pacientes se encuentran protegidos, revisar el registro de datos reportados y analizados de acuerdo al protocolo para constatar la calidad e integridad de los datos, solicitar copia de la documentación objeto de la inspección, tomar muestras del producto en investigación y entrevistar a los sujetos de investigación de acuerdo a lo señalado en la presente guía.
- i) En caso se requiera, la OGITT coordina con la ANM la participación del personal de la ANM para verificar el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Almacenamiento y otras normas conexas del producto en investigación.
- j) Los inspectores están obligados bajo responsabilidad a mantener la confidencialidad sobre la información a la que acceden durante la inspección.
- k) Durante la inspección la evaluación de muestras biológicas se realiza de acuerdo a lo establecido en el Reglamento de Ensayos Clínicos.



- l) La OGITT cuando corresponda aplica medidas de seguridad dirigidas al patrocinador, OIC, institución de investigación o investigador principal, en aplicación de las normas que garantizan la seguridad del sujeto de investigación establecidas por el Reglamento de Ensayos Clínicos y demás normas conexas.
- m) La OGITT cuando corresponda y según la gravedad del caso, aplica una o más medidas de seguridad, antes, durante o después de ejecutado el ensayo clínico.
- n) Cuando un Centro de Investigación sea notificado por una Agencia Reguladora de Medicamentos de Alta Vigilancia Sanitaria para la realización de una visita de inspección en nuestro país, el patrocinador u OIC, debe notificar a la OGITT, la fecha y hora de esta visita de inspección dentro de los cinco (5) días útiles de haber recibido la notificación por parte de la Agencia Reguladora de Medicamentos de Alta Vigilancia Sanitaria. La OGITT coordina, con las Agencias Reguladoras de Medicamentos de Alta Vigilancia Sanitaria, su participación en la visita de inspección como observador.

7. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

7.1 LA SUPERVISIÓN

La supervisión es la diligencia de carácter técnico administrativo que ordena la OGITT del INS, con el objeto de comprobar que la realización de un ensayo clínico cumple con lo establecido en el Reglamento de Ensayos Clínicos. La supervisión se efectúa a través de inspecciones ordinarias y extraordinarias.

7.2 LA INSPECCIÓN A ENSAYOS CLÍNICOS

La inspección a los ensayos clínicos es un proceso que requiere del desarrollo de actividades previas, concurrentes y posteriores al desarrollo de la inspección, en razón de lo cual desarrolla tres (03) fases:

1. Planeamiento de inspecciones
 - a. Programación anual de Inspecciones
 - b. Selección de Inspectores
 - c. Preparación de la Inspección
 - d. Notificación de la Inspección.
2. Inspección del ensayo clínico
 - a. Reunión de Inicio de la Inspección
 - b. Ejecución de la Inspección
 - c. Entrevista a los sujetos de investigación
 - d. Reunión de Cierre.
3. Actividades post-inspección



7.3 EL PLANEAMIENTO DE INSPECCIONES

Planeamiento de Inspecciones Ordinarias

El planeamiento es la primera fase que se realiza para realizar las inspecciones ordinarias y consta de cuatro (4) actividades: Programación anual de inspecciones, Selección de inspectores, Preparación de la inspección y Notificación de la inspección.

a) Programación Anual de Inspecciones

El equipo de Inspectores de la OGITT, durante el año anterior elabora la Programación Anual de Inspecciones Ordinarias. Dicha Programación es presentada por el coordinador de equipo de inspecciones, durante el segundo semestre de cada año, a la Dirección Ejecutiva de la OEI.

La selección del ensayo clínico para inspección ordinaria, se realiza en función de los siguientes criterios:

- I. Por protocolo de investigación:
 - Población vulnerable.



- Fase de investigación.
- Impacto del estudio en la salud pública.
- Criterios de seguridad del producto en investigación.
- Tipo de producto en investigación (producto recombinante, anticuerpo monoclonal, terapia celular, terapia génica, nuevas entidades químicas, producto sanguíneo, producto huérfano, otros)
- Indicación terapéutica (nueva indicación clínica de un producto de investigación, evaluación de un producto en investigación en una población no estudiada exhaustivamente en fases previas, otros).
- A solicitud justificada del equipo de evaluación de ensayos clínicos

II. Por centro de investigación:

- Alto reclutamiento.
- Antecedentes del investigador.
- Elevado número de ensayos clínicos.
- Información relevante recibida en los reportes de seguridad y/o en los informes de avance a criterio del INS.
- Historia de inspección (nunca inspeccionado, largo lapso de tiempo desde la última inspección, inspección previa con hallazgos).

El coordinador del equipo de inspecciones realiza las coordinaciones mensualmente ante la referida Dirección Ejecutiva para la ejecución de las inspecciones ordinarias, según la Programación Anual de Inspecciones Ordinarias y el Plan Operativo Institucional.



b) Selección de los Inspectores

El coordinador de inspecciones designa como mínimo dos (02) inspectores en forma rotativa: inspector líder e inspector secundario para cada inspección. Los inspectores deberán ser idóneos para realizar la inspección, estar libres de situaciones que afecten a su imparcialidad y de potenciales conflictos de interés.

Los inspectores designados deben tener acceso a toda la información que requieran para llevar a cabo la inspección, incluyendo información de inspecciones previas, según corresponda.



c) Preparación de la Inspección

Los inspectores designados, previo a la inspección, revisan el Protocolo de investigación y enmiendas autorizados por la OGITT, el Manual del Investigador y sus actualizaciones y toda la información del ensayo clínico remitida a la OGITT por el Patrocinador u OIC.

Los inspectores designados elaboran un informe de Pre Inspección sobre la base de la revisión y análisis de la documentación del ensayo clínico, según corresponda, e incluirá la lista de los registros de datos y documentos fuente específicos del ensayo clínico, entre otra documentación que se revisará durante el acto oficial.

El informe de Pre Inspección es un documento de trabajo de los inspectores, previo a la inspección.

d) Notificación de la Inspección al administrado

La notificación de las inspecciones previa a su realización es una condición importante que se debe realizar de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- Se notifica el desarrollo de la inspección por escrito al patrocinador u OIC y al establecimiento o servicio objeto de la inspección (institución de investigación) señalando la fecha y hora en la que ésta se realizará.



- El patrocinador u OIC, complementariamente, notifica el desarrollo de la inspección al investigador principal responsable de la conducción del ensayo clínico en un centro de investigación específico.
- La notificación de la inspección se realiza con una antelación no menor de dos (02) días hábiles antes de la fecha de inicio de la inspección, a fin de que se garantice la presencia del investigador principal y de su equipo de investigación, y/o patrocinador o representante legal de la OIC, según corresponda y el acceso a los registros del ensayo clínico.
- Las inspecciones serán notificadas por la OGITT, mediante Oficio. La Lista de Documentos Esenciales debe encontrarse disponible en los archivos, según corresponda al centro de investigación de la institución de investigación (establecimiento de salud), instalaciones del patrocinador u OIC (anexo1).
- Las inspecciones son notificadas mediante Oficio, por la OGITT, a la Autoridad Nacional de Medicamentos, cuando así lo requiera.
- Las inspecciones son notificadas mediante Oficio, por la OGITT, al Comité de Ética en Investigación (CEI) respectivo, cuando así lo requiera.
- La reprogramación de la fecha de inicio de la inspección, se solicita por escrito, con la debida anticipación, la cual procederá por motivos de fuerza mayor que imposibilite contar con la presencia de una de las partes, siempre que se encuentren debidamente justificados.

Planeamiento de Inspecciones Extraordinarias

El planeamiento de las inspecciones extraordinarias se realiza mediante dos (02) actividades: Selección de los inspectores y preparación de la inspección, las cuales tienen las mismas características que para las inspecciones ordinarias.

Para las inspecciones extraordinarias no se realiza programación anual, toda vez que no se requiere de una selección previa del ensayo clínico; asimismo, se ejecuta sin el requisito de previa notificación, debido a que por su naturaleza se realizan en cualquier tiempo con la finalidad de prever o corregir cualquier circunstancia que pone en peligro la salud del sujeto de investigación o ante una denuncia.



7.4 LA REALIZACIÓN DE LAS INSPECCIONES A ENSAYOS CLÍNICOS

Durante la inspección se realiza la revisión de la documentación, las instalaciones, los archivos y cualquier otra fuente de información relacionado con el ensayo clínico en el centro de investigación, y/o en las instalaciones del patrocinador o de la OIC y establecimiento(s) externo(s) a la institución de investigación donde se realiza(n) procedimientos y actividades relacionados con el ensayo clínico y en cualquier otra instalación que el INS considere necesario inspeccionar.



a) Reunión de Inicio

Los inspectores se presentan en las instalaciones del centro de investigación de la institución de investigación o en las instalaciones del patrocinador u OIC, según corresponda, en la fecha de inicio y hora fijada en el oficio de notificación de inspección ordinaria.

La reunión de inicio, se realiza antes de comenzar la inspección ordinaria o extraordinaria, con la participación de los inspectores de la OGITT y el investigador principal responsable de la conducción del ensayo clínico (y personal de la ANM, según corresponda). El patrocinador o representante legal de la OIC podrá estar presente durante la inspección, de manera opcional y voluntaria, en calidad de observador y apoyo al equipo de investigación.

Durante la reunión de inicio, el inspector líder de la OGITT:

- ✓ Explica el alcance y motivo de la inspección.
- ✓ Explica la metodología de inspección: mediante entrevistas, revisión de la documentación y



- ✓ verificación de las instalaciones requeridas para desarrollo del ensayo clínico.
- ✓ Explica que de considerarse necesario, se realizará entrevistas a los sujetos de investigación que participan en el ensayo clínico.
- ✓ Solicita toda la información que se considere relevante durante la inspección.
- ✓ Explica que se solicitará copia de documentos y registros que se considere relevante. Solo se identificará dichos documentos mediante el código asignado al sujeto de investigación durante su participación en el ensayo clínico, siendo su identidad protegida mediante el tachado/desligado de la información que identifique al sujeto.
- ✓ Informa que podrán tomarse fotos a las etiquetas de los productos en investigación y productos complementarios, así como a las etiquetas adheridas a los equipos e instrumentos que se utilizan en el ensayo clínico y de cualquier otra fuente de información objetiva que se requiera como evidencia de las observaciones que se encuentren durante la inspección.

b) Ejecución de la Inspección

Verificaciones Generales

Durante la ejecución de la inspección, los inspectores revisan y verifican que se protege la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos de investigación que participan en el ensayo clínico, que los datos del ensayo clínico son fiables y sólidos, que se realiza de acuerdo con el protocolo de investigación aprobado, Buenas Prácticas Clínicas, Reglamento de Ensayos Clínicos y normativa conexas. Se tendrán en cuenta las siguientes consideraciones:



Q. RIVERA

- ✓ Los inspectores deben identificar y revisar los documentos fuente y otros documentos esenciales del ensayo clínico, para lo cual utilizarán la Lista de Documentos Esenciales (Ver anexo 01). Estos documentos deben encontrarse en original o en copia certificada.
- ✓ Para la selección de historias clínicas, se priorizan las de los sujetos de investigación que sufrieron un evento adverso fatal, evento adverso serio, motivaron una inspección extraordinaria y/o se retiraron del estudio. De la misma forma, se revisan los archivos del estudio, Formulario de Reporte de Caso (FRC), Formato de Consentimiento Informado (FCI), diarios y cuestionarios, entre otros, de las historias clínicas seleccionadas. El acceso a los FRC electrónicos se realizará con la coordinación del investigador principal o monitor del estudio.
- ✓ Las notas escritas o electrónicas que tomen los inspectores durante la inspección se archivan en el expediente de la misma en la OGITT y constituye medio de prueba frente a los hallazgos de la inspección.
- ✓ Los inspectores pueden solicitar llevarse consigo copias de los registros del estudio si lo consideran necesario. Solo se identificará dichos documentos mediante el código asignado al sujeto de investigación durante su participación en el ensayo clínico, siendo su identidad protegida mediante el tachado/desligado de la información que identifique al sujeto.
- ✓ Los inspectores verifican la gratuidad de los productos de investigación para los sujetos de investigación, la gratuidad de los procedimientos del estudio y la compensación económica por gastos (pagos, beneficios y/o compensaciones) según FCI aprobado y reglamentación local vigente.
- ✓ Se realiza la revisión del File Regulatorio (Trial Master File), el cual debe contener los documentos esenciales según anexo 1, excepto aquellos que formen parte integral de la Historia clínica.
- ✓ Los inspectores deben comparar el protocolo y enmiendas aprobadas por el CIEI y las presentadas a la OGITT, con el protocolo que se encuentra en el archivo del investigador respecto a criterios de inclusión y exclusión, tipos, dosis, frecuencia y vía de administración de los tratamientos, procedimientos de asignación aleatoria y de enmascaramiento. Además, de verificarse que las hojas de acuerdo del investigador principal con el protocolo del estudio (en



D. M. HERNANDEZ S.



N. ESPRITU S.



inglés y español), y sus enmiendas, se encuentren firmadas respectivamente.

Verificación del Consentimiento Informado

Los inspectores revisan los formularios y la obtención del consentimiento informado, verificando lo siguiente:

- ✓ El formato de consentimiento informado utilizado corresponde a la versión actualizada y se encuentre aprobado por el CIEI respectivo y por el INS.
- ✓ El Procedimiento Operativo Estándar aplicado en la obtención de los consentimientos informados, debe haber sido realizado con respeto al sujeto de investigación, libremente expresados, que se garantice la confidencialidad de los datos del sujeto que participa en el ensayo clínico, y que se cumpla con las condiciones establecidas en el Artículo 33 del Reglamento de Ensayos Clínicos.
- ✓ El formato de consentimiento informado haya sido llenado, firmado, fechado y con la hora indicada por el sujeto de investigación o su representante legal y por el investigador que condujo el proceso, según corresponda. Asimismo que en caso el sujeto no sepa leer ni escribir haya impreso su huella digital en señal de conformidad y que adicionalmente haya firmado como testigo otra persona que él haya designado y que no pertenezca al equipo de investigación.

Entrevistas al Investigador Principal y miembros del equipo de investigación

El equipo de inspección realiza una entrevista al investigador principal del estudio en la que se abordarán preguntas en relación a generalidades sobre aspectos regulatorios, conformación de su equipo de investigación, asignación de funciones, mecanismo de reclutamiento, procedimientos del protocolo (criterios de inclusión/ exclusión, visitas de los sujetos de investigación, manejo de eventos adversos), manejo del producto de investigación, manejo y recogida de datos, conocimiento del reglamento de ensayos clínicos, entre otros.

El equipo de inspección podrá realizar entrevistas a los miembros del equipo de investigación, abordándose preguntas en relación a las funciones que realiza dentro del desarrollo del ensayo clínico.

Verificación de la historia clínica

En la historia clínica de cada sujeto de investigación enrolado se debe verificar:

- ✓ El cumplimiento de la Norma Técnica para la gestión de la historia clínica con especial énfasis, en el registro de los datos y de los procesos relacionados con la atención al sujeto de investigación de manera ordenada, integrada, secuencial e inmediata de la atención que el médico u otros profesionales brinden. Las historias clínicas deben estar bajo custodia y conservación del archivo de historias clínicas de la institución de investigación.
- ✓ El mecanismo de reclutamiento de cada sujeto de investigación y la ausencia de coerción.
- ✓ El proceso de obtención de consentimiento, que se encuentre documentado, incluyendo la fecha y hora de inicio, además de verificar que al sujeto de investigación, se le señalaron los riesgos /beneficios de participar, se le brindó tiempo para reflexionar acerca de su decisión de participar en el ensayo clínico así como de hacer preguntas y absolver sus dudas, y que el investigador verificó la comprensión de la información brindada en el FCI.
- ✓ Que se precise la firma de los sujetos de investigación en dos formatos de consentimiento informado y que uno de ellos fue entregado al sujeto de investigación o su representante legal.
- ✓ Procedencia del sujeto de investigación, si es derivado desde otra institución o es paciente del investigador principal o sub-investigador, describiendo de qué manera llegó a participar al estudio.
- ✓ Las consultas realizadas a los sujetos de investigación. Que deben contener la fecha y hora de



la atención, motivo de consulta, síntomas y signos más importantes, tratamiento recibido, cumplimiento y resultado del mismo (de ser el caso), funciones vitales, examen físico general, diagnóstico y tratamiento concomitante. Asimismo los formatos de atención que forman parte de la historia clínica deben consignar los nombres y apellidos completos del sujeto de investigación y el número de historia clínica, ubicados en un lugar uniforme y de fácil visibilidad.

- ✓ La identidad del sujeto, debidamente acreditada a través de fotocopia del Documento Nacional de Identidad (DNI), carné de extranjería (residente), pasaporte o documento de identidad extranjero (extranjero en tránsito), según lo normado por Decreto Legislativo N° 1306 y según corresponda.
- ✓ La evidencia que cada criterio de inclusión y exclusión fue revisado y analizado por el investigador principal o su designado, de manera que se señale el documento o nota escrita que sustente su cumplimiento.
- ✓ Los procedimientos para confirmar fertilidad de las participantes mujeres y la administración de los métodos anticonceptivos.
- ✓ El número de medicación o kit administrado al sujeto de investigación precisando la dosis, vía de administración y frecuencia; de corresponder.
- ✓ Las actividades realizadas por el sujeto de investigación en cada visita al centro de investigación y su cumplimiento con el tiempo y los procedimientos señalados en el protocolo del estudio.
- ✓ Las llamadas telefónicas realizadas al sujeto de investigación, de corresponder.
- ✓ El detalle de los eventos adversos presentados, señalándose la evaluación de causalidad y relación con el producto de investigación. Así como toda la documentación que complemente su evaluación.
- ✓ Los resultados de exámenes médicos en original o copia certificada (laboratorio, radiológicos, EKGs, etc.) que se encuentren firmados y fechados por el investigador principal o sub-investigador.
- ✓ La revisión y análisis de los exámenes médicos previo a la administración de los productos del ensayo clínico durante el periodo de tratamiento.



Verificación de los Productos de Investigación

La verificación del etiquetado en los productos en investigación, según los requisitos de la normatividad nacional, que fueron recibidos en el Centro por personal autorizado, y que se almacenan y conservan (temperatura, humedad, luz), de acuerdo a lo establecido con el protocolo de investigación autorizado y requisitos del Reglamento de Ensayos Clínicos y normas conexas.

Asimismo se verifica el ciclo de distribución de los productos en función de las fechas de recepción, entrega y devolución; identidad del producto, números de lotes, fechas de vencimiento y cantidades, administración a los sujetos de investigación según la asignación prevista en el protocolo (dosis, frecuencia, vía de administración y duración) y la concordancia entre las planillas de contabilidad, los documentos fuente y formularios de registro de datos clínicos.

Verificación de las Instalaciones

La verificación de las condiciones de las instalaciones del centro de investigación o de instituciones externas donde se realicen procedimientos relacionados con el estudio tales como área de hospitalización, área de consultorios, área de enfermería, área de archivo, unidad de dispensación del producto en investigación, área de toma de muestras, área de almacenamiento y/o procesamiento de muestras, laboratorio, área de emergencia entre otros. Asimismo podrá verificarse la adecuada protección y confidencialidad de los datos, y también los datos fuente registrados en instrumentos automatizados (hemoglucotest, Hemocue, electrocardiograma, etc.).

c) Entrevista a los Sujetos de Investigación

La entrevista a los sujetos de investigación se efectúa en casos particulares y previamente justificados en el informe de Pre Inspección.

En casos justificados, si durante el desarrollo de la inspección se considera necesario entrevistar a un(os) sujeto de investigación deberá detallarse en el informe Post Inspección.

- ✓ Los motivos para la realización de la entrevista a los sujeto de investigación pueden ser por la presencia de eventos adversos serios, desviaciones reportadas durante el ensayo, o denuncia del sujeto de investigación.
- ✓ La entrevista al (los) sujetos de investigación del estudio se mantiene dentro de los estándares elevados de ética y protección de los sujetos para lo cual se realiza con un adecuado proceso de consentimiento informado, cuyo objetivo, queda documentados en el Informe Post Inspección. Los interrogantes planteados y la transcripción de las respuestas brindadas por los sujetos de investigación serán documentados.
- ✓ En caso el sujeto de investigación acepte el proceso de grabación del audio de la entrevista este será documentado mediante el "Formato de consentimiento informado verbal para la grabación de la entrevista a los sujeto de investigación de un ensayo clínico" (anexo 2). Para el desarrollo de la grabación se utiliza la grabadora oficial de la OGITT, brindada al inspector líder para este fin.
- ✓ La entrevista con el sujeto de investigación se realiza en un ambiente privado en las instalaciones del centro de investigación, previa coordinación con el investigador principal. Participarán de la entrevista los inspectores (líder y secundario) y el sujeto de investigación. Además, podrá participar como observador un representante del patrocinador con el consentimiento del sujeto de investigación.



- ✓ Los datos que se obtengan de la grabación de la entrevista serán utilizados únicamente como parte del cumplimiento de las funciones de supervisión realizados a los ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud atendiendo a un estricto cumplimiento de la Ley N° 29733 Ley de protección de datos personales, y su reglamento. En este sentido, no se hará pública la información brindada y se garantizará la plena confidencialidad de los datos obtenidos.



- ✓ Los inspectores se identifican y explican al sujeto de investigación, las razones de la inspección realizada y de la entrevista, para posteriormente realizar preguntas pertinentes a su participación en el estudio. Durante el desarrollo de la entrevista se identifica al sujeto de investigación únicamente a través del código dado a éste en su participación en el ensayo clínico. El proceso de consentimiento informado, el objetivo de la entrevista, los interrogantes planteados y respuestas brindadas por los sujeto de investigación quedarán documentados en el Informe Post Inspección.

La información recogida de la entrevista debe ser adjuntada en un CD con la grabación como evidencia, transcrita y analizada a fin de establecerse las recomendaciones.

- ✓ En caso la grabación sea solicitada por el investigador principal o el representante legal del patrocinador se brindará previa solicitud justificada, con autorización expresa de la OGITT y luego del dictamen final de la inspección. En caso el sujeto de investigación solicite la grabación de la entrevista, se brindará la transcripción de ésta en formato PDF luego del dictamen final de la inspección.



- ✓ Los gastos generados al sujeto de investigación/familiar del sujeto de investigación por su movilización desde su hogar/centro de labores hacia el centro de investigación, y viceversa, serán cubiertos por el patrocinador del ensayo clínico.

- ✓ En caso el sujeto de investigación sea menor de edad la entrevista se realizará a los padres/tutores del sujeto de investigación del ensayo clínico. En caso el consentimiento informado para la participación en el estudio haya sido brindado por el representante legal del sujeto de investigación, la entrevista y el consentimiento para la grabación de la entrevista serán otorgados por este mismo.



d) Reunión de Cierre

El Equipo de Inspecciones Responsable (EIR) en sesión cerrada discute los hallazgos y procede a elaborar el Acta de Inspección, documento primario que contiene los hallazgos y las recomendaciones formuladas durante la inspección, la cual es redactada en forma clara y objetiva.

- ✓ La reunión de cierre contará con la participación de los inspectores, equipo de investigación y representante del patrocinador (en caso esté presente). El objetivo principal de esta reunión es dar lectura al Acta de inspección, explicar cada uno de los hallazgos y recomendaciones.
- ✓ El acta de inspección deberá ser firmada en dos (02) originales por el investigador principal, por los inspectores y por el representante del patrocinador (en caso esté presente). Un original se le entrega al investigador, y un original queda en poder de los inspectores y formará parte del archivo del expediente de la Inspección en la OEI.
- ✓ Los inspectores informan que analizarán toda la información producto de la inspección según el Manual de procedimientos de Ensayos Clínicos-Edición 03 aprobado por Resolución Jefatural N° 279-2017-J-OPE/INS, con la participación de la Oficina de Ejecutiva de Investigación y de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, con el fin de formalizar las observaciones realizadas durante la visita de inspección y otras observaciones advertidas, clasificar los hallazgos y tomar las acciones pertinentes en función de las condiciones regulatorias establecidas.

7.5 LAS ACCIONES POST-INSPECCION

a) Elaboración del Informe Post Inspección

El Equipo de Inspecciones Responsable elaborará el Informe Post Inspección dirigido a la Oficina Ejecutiva de Investigación en el cual se describirá clara y objetivamente los hallazgos, argumentos y recomendación(es) realizados en base al Acta de Inspección así como toda la información recabada producto de la visita realizada.

Podría adicionarse, nuevo sustento a las observaciones formuladas en el acta de inspección, según el caso concreto y hechos fácticos advertidos post inspección, así como particularidades por ensayo clínico inspeccionado sobre la base de las acciones preparatorias a la inspección debidamente abordadas, sobre todo luego del análisis posterior a la inspección, y de la revisión ulterior de las copias de la documentación obtenidas durante la inspección del respectivo centro.

b) Clasificación de la gravedad de los hallazgos

De acuerdo a la naturaleza de las observaciones encontradas durante la realización de la inspección y tras el análisis posterior respectivo, se clasificarán en hallazgos de carácter "menor, mayor o crítico", para posteriormente determinar las acciones a ejecutar con el objeto de reconducir acciones o prácticas inadecuadas, a través de la aplicación de medidas de seguridad principalmente, y de corresponder, sanciones.

Los hallazgos menores son las condiciones, prácticas o procesos que no se espera que afecten adversamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos y / o la calidad e integridad de los datos. Los hallazgos menores indican la necesidad de mejorar los procedimientos, las condiciones o las prácticas realizadas, como son:

- ✓ Efectuar modificaciones a las condiciones de autorización del ensayo clínico o enmiendas al protocolo de investigación sin haber sido previamente autorizados por la autoridad reguladora, siempre y cuando estas modificaciones no afecten adversamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos y / o la calidad e integridad de los datos.
- ✓ Realizar el ensayo clínico sin ajustarse al contenido de los protocolos en base a los cuales se otorgó la autorización, siempre y cuando estas desviaciones no afecten adversamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos y / o la calidad e integridad de los datos.



- ✓ Información de los ensayos clínicos no registrada o manejada y almacenada de tal manera que no permita su reporte exacto, interpretación y verificación, siempre y cuando esta información no afecte adversamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos y / o la calidad e integridad de los datos.
- ✓ La presencia de varios hallazgos menores puede indicar una mala calidad y la suma podría ser igual a un hallazgo mayor.

Los hallazgos mayores se relacionan con faltas serias y violaciones directas de los principios de las BPC que pudieran afectar adversamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos de investigación y/o la calidad e integridad de los datos, como son:

- ✓ Efectuar modificaciones a las condiciones de autorización del ensayo clínico o enmiendas al protocolo de investigación sin haber sido previamente autorizados por la autoridad reguladora.
- ✓ Incumplimiento de la obligación de comunicar a la OGITT, los eventos adversos serios.
- ✓ Comunicar a la OGITT, los eventos adversos serios, reacciones adversas serias y sospechas de reacciones adversas serias e inesperadas ocurridas en el país vencido el plazo máximo de siete (7) días calendario, a partir de sucedido el hecho o en cuanto tome conocimiento del hecho.
- ✓ Realizar la promoción, información o publicidad del producto en fase de investigación.
- ✓ Ejecutar el ensayo clínico sin ajustarse al contenido de los protocolos y/o Formatos de Consentimiento Informado en base a los cuales se otorgó la autorización, es un hallazgo mayor siempre y cuando estas desviaciones pudieran afectar adversamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos y / o la calidad e integridad de los datos.
- ✓ Conducir un ensayo sin la calificación, entrenamiento y/o experiencia para realizar las tareas respectivas.
- ✓ La presencia de varios hallazgos mayores podría ser igual a un hallazgo crítico.

Los hallazgos críticos se relacionan con hechos que afectan adversamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos de investigación y/o la calidad e integridad de los datos, como son:

- ✓ Utilizar en los sujetos algún producto en investigación sin contar con la autorización de la autoridad reguladora.
- ✓ Realizar ensayos clínicos sin la previa autorización de la autoridad reguladora.
- ✓ Incumplimiento por parte de las personas y entidades que participan en el ensayo clínico del deber de garantizar la confidencialidad y la intimidad del sujeto de investigación
- ✓ Incumplimiento de las medidas de seguridad establecidas por la OGITT.
- ✓ Ejecutar el ensayo clínico sin contar con el consentimiento informado del sujeto de investigación o de la persona legalmente indicada para otorgarlo, ni haber informado a la persona sobre el ensayo clínica en el que participa como sujeto de investigación.
- ✓ Realizar el ensayo clínico sin ajustarse al contenido de los protocolos y/o Formatos de Consentimiento Informado, en base a los cuales se otorgó la autorización, afectando adversamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los sujetos de investigación y/o la calidad e integridad de los datos.
- ✓ Fabricar o falsificar la información requerida por el Reglamento de Ensayos Clínicos, o datos relacionados con el ensayo.
- ✓ Impedir la actuación de los inspectores de ensayos clínicos.

Si durante la ejecución de la inspección se determinan *hallazgos críticos* se podrá disponer la aplicación de una *medida de seguridad inmediata*. En este caso, el informe post inspección deberá ser elevado en un plazo no mayor de un (01) día hábil de firmada el acta de inspección al Coordinador de Inspecciones quien revisará el informe y remitirá el expediente a la Oficina Ejecutiva de Investigación.



La OGITT de manera coordinada con la OEI y contando con la respectiva recomendación legal, ratifica, modifica o suspende la medida adoptada, las cuales serán comunicadas mediante Oficio al patrocinador u OIC (con atención al investigador principal), institución de Investigación y al respectivo Comité Institucional de Ética en Investigación en un plazo no mayor de un (02) días hábiles.

En caso se determine un hallazgo menor o mayor se debe elevar el informe y el proyecto de Oficio de inspección correspondiente, en un plazo máximo de tres (3) días hábiles de firmada el acta de inspección, al Coordinador de Inspecciones quien revisará el informe y remitirá el expediente a la Dirección Ejecutiva de la OEI, la misma que coordinará con la Dirección General de la OGITT para comunicar los hallazgos y recomendaciones, mediante Oficio, al patrocinador u OIC (con atención al investigador principal), institución de Investigación y al respectivo CIEI, en un plazo no mayor de tres (3) días hábiles.

c) Respuesta del Administrado / Reevaluación de las Observaciones

Para dar respuesta a los hallazgos, el administrado debe presentar su descargo en un plazo no mayor de diez (10) días hábiles luego de la recepción del Oficio de observaciones. Es responsabilidad del coordinador de inspecciones verificar que las respuestas del administrado se presenten en el tiempo señalado.

El Equipo de Inspecciones Responsable evalúa si las observaciones han sido subsanadas de acuerdo a los nuevos hechos o información expuesta sustentada con evidencia. Si el administrado subsana las observaciones, se remitirá un Oficio de conformidad de levantamiento de observaciones en un plazo no mayor de 15 días hábiles.

Si no hay subsanación y se requiere que el administrado, remita documentación de índole administrativa (además del sustento técnico cuando corresponda) para absolver una observación, se reitera por segunda vez la solicitud de levantamiento de observaciones, otorgando un nuevo plazo y exhortando el cumplimiento o respuesta de acciones que se vayan tomando para dar por levantada la(s) observación(es) subsistente(s). Si el administrado entrega el levantamiento de observaciones se dará la conformidad, mediante el Oficio respectivo, en un plazo no mayor de quince (15) días hábiles.

Si luego de la evaluación y análisis de las respuestas del administrado, no se subsana las observaciones, el Equipo de Inspecciones Responsable elabora un Informe Final al coordinador del Equipo de Inspecciones, indicándose qué observaciones no fueron absueltas, las conclusiones que se deriven de las mismas y las recomendaciones que deberían adoptarse como Medidas de Seguridad. El coordinador de Inspecciones remite el Informe Final y proyectos de Oficio a la OEI.

d) Medidas de Seguridad

Ante un informe final de Inspección en el cual se recomienda la aplicación de medidas de seguridad, la Dirección General de la OGITT, de manera coordinada con el Dirección Ejecutiva de la OEI aplicará la(s) medida(s) de seguridad al administrado.

La OGITT notificará la(s) medida(s) de seguridad al administrado, sin perjuicio de las acciones civiles o penales a que hubiere lugar y/o de la comunicación al Ministerio Público, de corresponder.

e) Publicación de los resultados de las Inspecciones en el portal web del INS

El INS pondrá a disposición de los ciudadanos a través del portal web del REPEC los resultados de las inspecciones (número de inspecciones realizadas según éstas sean ordinarias o extraordinarias, ciudades donde se realizaron las inspecciones, número de inspecciones con hallazgos menores, mayores y/o críticos, hallazgos relevantes). Dicha información será actualizada anualmente.



8. RECOMENDACIONES

Para la adecuada aplicación y cumplimiento de lo especificado en la presente Guía, se establecen las siguientes recomendaciones:

- 8.1 El INS, a través de la OGITT, debe implementar las adecuaciones necesarias que le permitan cumplir y hacer cumplir lo dispuesto en la presente Guía. El INS debe asegurar su difusión al administrado.
- 8.2 Las instituciones de investigación, patrocinadores o su representante legal u OIC, presidentes de los CIEI e Investigadores Principales, deben conocer el contenido de la presente guía y facilitar su cumplimiento, en lo que les corresponda, para que las inspecciones de ensayos clínicos se realicen según lo dispuesto.

9. ANEXOS

ANEXO 01: Lista de los documentos esenciales del ensayo clínico

ANEXO 2 : Formato de consentimiento informado verbal para la grabación de la entrevista a los sujeto de investigación de un ensayo clínico

10. BIBLIOGRAFÍA

- Instituto Nacional de Salud. Reglamento de Ensayos clínicos DS 021-2017-SA. Disponible en: <https://goo.gl/cQYPR8>
- Instituto Nacional de Salud. Manual de Procedimientos RJ N.° 279-2017-J-OPE/INS. MAPRO-INS-001-v03; 2017. Disponible en: <http://www.ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe/regulacion/normatividad-vigente/206-manual-de-procedimientos-de-ec>
- DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013)
- Ley 29733 - Ley de protección de datos personales y su reglamento.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), 09 november 2016
- Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. 2007. Disponible en: <http://www.speas.biz/downloads/nuevocodigo.pdf>
- Resolución Ministerial N°214-2018/MINSA, que aprueba NT N° 139-MINSA/2018/DGAIN Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica.
- Buenas Prácticas Clínicas, Documento de las Américas, República Dominicana 2005, OPS/OMS.
- Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los Ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- Prabhash Parikh PM, et al. Standard operating procedure for audiovisual recording of informed consent: An initiative to facilitate regulatory compliance. Indian Journal of Cancer. April-June 2014. Volume 51. Issue 2
- Ministry of Health & Family Welfare Govt. Of India. Guidelines On Audio-Visual Recording Of Informed Consent Process In Clinical Trial
- World Health Organization (WHO). Research Ethics Review Committee. Informed Consent Template for Clinical Studies.
- European Medicines Agency, Classification and analysis of the GCP inspection findings of GCP inspections conducted at the request of the CHMP, INS/GCP/46309/2012. Compliance and Inspections 01-DEC-2014.
- European Medicines Agency, Standard operating procedure for Coordination of GCP inspections
- SOP/INSP/2020, 27-SEP-12.



- European Medicines Agency Procedure for coordinating GCP inspections requested by the EMEA, INS/GCP/1. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004446.pdf
- European Medicines Agency Procedure for preparing GCP inspections requested by the EMEA, INS/GCP/2. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004455.pdf
- European Medicines Agency, Points to consider for assessors, inspectors and EMA inspection coordinators on the identification of triggers for the selection of applications for "routine" and/or "for cause" inspections, their investigation and scope of such inspections.
- EUDRALEX Volume 10 - Clinical trials, of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en
- European Commission. Guidance for the Preparation of Good Clinical Practice Inspections. Guidance Documents Containing the Common Provisions on the Conduct of GCP Inspections by Competent Authorities of the Different Member States. Version: 28 May 2008.
- Resolución N° 0071-2004/CTR-INDECOPI Aprueba la NTP-ISO 15819:2004 "Laboratorios Médicos, sobre requisitos particulares para las calidad y competencia"



ANEXOS



ANEXO 01: Lista de los documentos esenciales del ensayo clínico

REFERENCIA	DOCUMENTOS	DISPONIBLE EN LOS ARCHIVOS DEL:	
		CENTRO DE INVESTIGACIÓN	PATROCINADOR
DOCUMENTOS ANTES DE INICIAR EL ENSAYO CLINICO			
Art 67 g) del REC	DJ firmada por el investigador principal que señala el cumplimiento de las obligaciones y requisitos establecidos en el DS 0.21-2017-SA	X	X
BPC 8.2.1	Manual del Investigador	X	X
BPC 8.2.2	Protocolo de Investigación	X	
BPC 8.2.3	Formato de consentimiento informado	X	X
Art 67 c) del REC	Aprobación de la máxima autoridad de la Institución de investigación	X	X
BPC 8.2.9	Resolución de autorización de la OGITT	X	X
BPC 8.2.9	Resolución de autorización de ampliación de Centro de Investigación de la OGITT	X	X
BPC 8.2.7	Aprobación del protocolo de investigación por el CIEI	X	X
BPC 8.2.7	Aprobación del consentimiento informado por el CIEI	X	X
BPC 8.2.3	Modelo de avisos de reclutamiento aprobados por el CIEI	X	X
BPC 8.2.8	Lista de miembros y cargos del CIEI	X	X
BPC 8.2.2	Formato de reporte de caso (CRF)	X	X
BPC 4.2.5	Planilla de delegación de funciones	X	X
BPC 8.2.10	Planilla de capacitación al equipo de investigación	X	X
Art 67 p) del REC BPC 8.2.10	Curriculum vitae documentado del equipo de investigación	X	X
Art 67 q) del REC y BPC 8.2.10	Certificado de buenas prácticas clínicas y ética en investigación de todo el equipo de investigación	X	X
BPC 8.2.11	Valores normales del laboratorio a utilizar en el estudio clínico	X	X
BPC 8.2.12	Certificación/ acreditación de calidad del laboratorio	X	X
BPC 2.13	Manual de Procedimientos de Laboratorio	X	X
BPC 8.2.12	Calibración de los equipos médicos y de laboratorio	X	X
BPC 8.2.13	Ejemplo de etiquetado del producto en investigación		X
BPC 8.2.14	Instrucciones para el manejo y almacenamiento del producto de investigación (en caso de no estar detallado en el protocolo o manual del investigador)	X	X
BPC 8.2.15	Autorización de importación del producto en investigación y complementario	X	X
BPC 8.2.15	Registro de importación del producto en investigación y complementario	X	X
BPC 8.2.16	Certificado de análisis del producto en investigación		X
BPC 8.2.17	Procedimientos de ruptura del ciego	X	X
BPC 8.2.18	Lista maestra de aleatorización		X
BPC 5.18.2	Curriculum vitae documentado del monitor	X	X
BPC 5.18.3	Plan de monitoreo del centro	X	X
BPC 8.2.19	Reporte de monitoreo pre ensayo (factibilidad)		X
BPC 8.2.20	Reporte de visita de inicio de monitoreo	X	X
BPC 8.2.4	Contrato firmado del investigador con el Patrocinador/OIC	X	X
BPC 8.2.5	Póliza de seguro	X	X
BPC 8.2.5	Declaración jurada del patrocinador de que cuenta con fondo financiero	X	X
DOCUMENTOS DURANTE EL ENSAYO CLINICO			
BPC 8.3.1	Actualizaciones al Manual del Investigador	X	X
BPC 8.3.2	Enmiendas al Protocolo de Investigación aprobadas/autorizadas por el CIEI/OGITT, respectivamente	X	X
BPC 8.3.2	Enmiendas al Formulario de Consentimiento Informado aprobadas/autorizadas por el CIEI/OGITT, respectivamente	X	X



BPC 8.3.4	Resolución de Extensión de Tiempo	X	X
BPC 8.3.5	Curriculum vitae de nuevos miembros del equipo de investigación	X	X
BPC 4.2.5	Actualizaciones en la Lista de delegación de funciones	X	X
BPC 8.3.6	Actualizaciones de los valores normales de laboratorio	X	X
BPC 8.2.12	Actualización de la calibración de los equipos médicos y de laboratorio	X	X
BPC 8.3.11	Comunicaciones relevantes (cartas, notas de reuniones, comunicaciones con el CIEI y Patrocinador)		X
BPC 8.3.12	Formularios de Consentimiento Informado firmados y fechados	X	X
BPC 8.3.14	CRFs firmados, fechados y completados	X	X
BPC 8.3.13	Documentos fuente: historias clínicas, laboratorio, etc.	X	X
BPC 8.3.20	Registro de sujetos tamizados	X	
BPC 8.3.22	Registro de sujetos enrolados	X	
BPC 8.3.21	Listado de códigos de identificación de los sujetos de investigación	X	
BPC 8.3.13	DNIs de los sujetos de investigación / pasaporte	X	
BPC 8.3.8	Registro de importación del producto en investigación y complementario	X	X
BPC 8.3.23	Contabilidad del producto de investigación en el centro	X	X
BPC 8.3.10	Listado de visitas de monitoreo	X	X
BPC 8.3.10	Reportes de Monitoreo, cartas de seguimiento	X	X
BPC 8.3.17	Notificación de EAS al INS	X	X
BPC 8.3.17	Notificación de EAS al CIEI	X	X
BPC 8.3.16	Notificación de EAS al patrocinador	X	X
BPC 8.3.18	Notificación de información de seguridad del patrocinador al IP	X	X
BPC 8.3.11	Informes de avance al INS	X	X
BPC 8.3.11	Informes de avance al CIEI	X	X
BPC 8.3.11	Notificación de desviaciones	X	X
DOCUMENTACIÓN AL FINALIZAR EL ENSAYO CLÍNICO			
BPC 8.4.1	Contabilidad del producto de investigación	X	X
BPC 8.4.2	Documentos de destrucción del producto de investigación	X	X
BPC 8.4.3	Lista codificada de identificación de los sujetos de investigación	X	
BPC 8.4.7	Informe Final presentado al CIEI y a la OGITT	X	X
BPC 8.4.5	Informe de monitoreo de cierre	X	X



ANEXO 2

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL PARA LA GRABACIÓN DE LA ENTREVISTA A LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

Consentimiento Informado verbal para la grabación de la entrevista a los sujetos de investigación de un ensayo clínico.
Equipo de Inspecciones de Ensayos Clínicos- Versión 1.0 / 28 de marzo de 2017

Estimado/a señor/señora/señorita:

Mi nombre es..... y soy médico inspector de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud, con fecha....., le solicitamos su consentimiento para grabar el audio de la entrevista que vamos a realizar, dado que usted o su hijo(a) se encuentra participando en el estudio.....(mencionar nombre del estudio)..... El propósito de grabar el audio es analizar la información que recabaremos durante la entrevista.

Le comento que la decisión de aceptar que su entrevista sea grabada es voluntaria. Si usted no acepta, esto no afectará la calidad de la atención médica ni su participación en el estudio.

Si decide participar contestará una serie de preguntas acerca de su participación en el estudio. Usted podrá responder las preguntas en unos 30 minutos aproximadamente.

Finalizada la entrevista, de tener alguna duda o pregunta, con gusto la resolveré.

Sus respuestas se mantendrán en confidencialidad, así como su identidad, ya que no será identificado por su nombre. Los datos que se obtengan de la grabación de la entrevista serán utilizados únicamente por parte del equipo de inspecciones de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud, guardándose siempre la información brindada en un lugar seguro por el lapso de diez años y luego será descartada.

Usted no recibirá ningún beneficio directo, más allá de la satisfacción de haber contribuido con esta entrevista.

¿Tengo su consentimiento señor/señora/señorita?

Si/ No Dr....., tiene mi consentimiento.

