

NTS N° 165 -MINS/2020/INS

NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

1. FINALIDAD Y JUSTIFICACIÓN TÉCNICA

La finalidad de la presente norma técnica de salud es contribuir a mantener los criterios de la calidad, seguridad y eficacia de vacunas en investigación, destinadas a la prevención de enfermedades infecciosas, ya sea administrada antes de que ocurra la infección o para la profilaxis posterior a la exposición, garantizando así el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios.

La presente norma se justifica técnicamente en la necesidad de salud pública por el contexto de la emergencia sanitaria nacional generada a consecuencia del brote del COVID-19; por lo que, establece lineamientos regulatorios en la investigación con vacunas, las cuales constituyen la intervención más efectiva para la prevención de enfermedades infecciosas.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente norma técnica de salud es de aplicación a las personas naturales y jurídicas, públicas y privadas, nacionales y extranjeras, que realicen o estén vinculadas a la investigación preclínica y clínica con vacunas en el país.

3. BASE LEGAL

- a) Decreto Legislativo N° 1161, Decreto Legislativo que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y sus modificatorias.
- b) Ley N° 26842, Ley General de Salud, y sus modificatorias.
- c) Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- d) Decreto Supremo N° 001-2003-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud.
- e) Decreto Supremo N° 011-2011-JUS, que aprueba los Lineamientos para garantizar el ejercicio de la bioética desde el reconocimiento de los derechos humanos.
- f) Decreto Supremo N° 014-2011-SA, que aprueba el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, y sus modificatorias.
- g) Decreto Supremo N° 016-2011-SA, Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y sus modificatorias.
- h) Decreto Supremo N° 011-2016-SA, Decreto supremo que modifica el artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y que aprueba el Reglamento que regula la Presentación y Contenido de los Documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: Productos Biotecnológicos.
- i) Decreto Supremo N° 008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y sus modificatorias.
- j) Decreto Supremo N° 021-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Ensayos Clínicos.
- k) Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado: "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- l) Resolución Ministerial N° 233-2020-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: "Consideraciones Éticas para la investigación en salud con seres humanos".



NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

4. DISPOSICIONES GENERALES

4.1. Definiciones Operativas

Para fines de la presente norma técnica se aplican las siguientes definiciones operativas:

- a) **Adyuvante:** Una sustancia o combinación de sustancias utilizadas conjuntamente con un antígeno de vacuna para mejorar (por ejemplo, aumentar, acelerar, prolongar y/o posiblemente dirigir) o modular una respuesta inmune específica para antígeno de la vacuna con el fin de mejorar la efectividad clínica de la vacuna.
- b) **Antígeno:** Es el ingrediente activo en una vacuna el cual induce la respuesta inmune. Los antígenos pueden ser: a) preparaciones vivas atenuadas o inactivadas de bacterias, virus o parásitos; b) fracciones celulares crudas o antígenos purificados, incluyendo proteínas recombinantes (es decir, los derivados de ADN recombinante expresados en una célula hospedera); (c) polisacáridos y conjugados formados por enlace covalente de polisacáridos con componentes tales como proteínas mutadas o inactivadas y/o toxoides; d) antígenos sintéticos; e) polinucleótidos (tales como las vacunas ADN plasmídico); o f) células vivas vectorizadas que expresan antígenos específicos heterólogos. También se denomina "inmunógeno" en otros documentos.

También se usa para describir: (a) un componente que puede sufrir un cambio o procesamiento químico antes de que se convierta en el antígeno o ingrediente activo utilizado para formular el producto final (también denominado "intermedio" en otros documentos); o, (b) un ingrediente activo presente en una forma no modificada en el producto final (también denominado "sustancia farmacéutica" o "sustancia activa" en otros documentos). Por ejemplo, en este documento, el término "antígeno" se aplica, en el caso de una vacuna conjugada de polisacárido, al polisacárido intermedio, así como al polisacárido conjugado que no sufrirá modificaciones adicionales antes de la formulación.

- c) **Aseguramiento de la Calidad:** Sistema conformado por un equipo de personas del laboratorio de investigación, encargadas de asegurar el cumplimiento de los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio, durante todo el proceso de investigación y con independencia de la conducción del estudio.
- d) **Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** Es un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que proporciona la garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos, y que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos en investigación, según lo dispuesto por la Conferencia Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.
- e) **Buenas prácticas de laboratorio para estudios pre clínicos (BPL-PC):** Sistema de calidad relacionado con el proceso organizativo y las condiciones bajo las cuales se planifican, realizan, monitorean, registran, archivan y se notifican los estudios preclínicos (no clínicos) de salud y seguridad ambiental. Los principios de BPL-PC establecen los procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios sean confiables.
- f) **Buenas Prácticas de Manufactura en Ensayos Clínicos (BPM-EC):** Conjunto de normas que establecen los requisitos y actividades relacionadas entre sí, que aseguran que los

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

productos en investigación son manufacturados y controlados consistentemente de acuerdo con los estándares de calidad adecuados para las investigaciones en etapa clínica que se efectúen en seres humanos.

- g) **Comités de Ética en Investigación (CEI):** Son instancias sin fines de lucro de una institución de investigación, instituto público de investigación o universidad peruana, constituida por profesionales de diversas disciplinas y miembros de la comunidad con disposición de participar, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos de investigación a través, entre otras cosas, de la revisión y aprobación/opinión favorable del protocolo del estudio, la competencia de los investigadores y lo adecuado de las instalaciones, métodos y material que se usarán al obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos de investigación. Esta definición comprende a los comités de ética para el uso de animales en investigación cuya finalidad es velar por la salud y bienestar de los animales utilizados con propósitos de investigación.
- h) **Constructo de expresión:** El constructo de expresión es la unión entre el fragmento que contiene los genes o las secuencias de ácido nucleico destinados a ejercer el efecto clínico deseado (fragmento de interés) con las secuencias reguladoras necesarias para su expresión (Por ejemplo, un vector de expresión).
- i) **Efectividad de la vacuna:** Es una estimación de la protección conferida por vacunación. Por lo general, es obtenido mediante el seguimiento de la enfermedad que debe prevenir la vacuna durante el uso de la población específica.
- j) **Eficacia de la vacuna:** Es más comúnmente una medida de la reducción proporcional del ataque a la enfermedad entre el grupo o grupos vacunados y el grupo de control que no recibió vacunación contra la enfermedad en estudio.
- k) **Fases de los ensayos clínicos en vacunas:** Los ensayos clínicos en vacunas tienen las siguientes fases:
- i. **Ensayo Clínico Fase I en vacunas:** Estudios que incluyen la administración inicial del producto en investigación a los seres humanos. Los estudios clínicos de fase I llevan a cabo pruebas iniciales de un producto en sujetos de investigación sanos (10 a 100 sujetos de investigación), para probar las propiedades de la vacuna y conseguir una estimación de la seguridad y tolerabilidad de éstas. El objetivo principal es evaluar la seguridad y la reactogenicidad, mientras que el objetivo secundario es la evaluación de la respuesta inmune. Estos estudios suelen ser abiertos y no aleatorios.
 - ii. **Ensayo Clínico Fase II en vacunas:** Ensayos destinados a evaluar la seguridad del tratamiento experimental, respuesta inmune y determinar la dosis y esquema óptimo para su aplicación. Se llevan a cabo en 100 – 1000 sujetos de investigación y el diseño de estudio controlado, aleatorizado.
 - iii. **Ensayo Clínico Fase III en vacunas:** Ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental, intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Estos estudios se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior (1000-10000 sujetos de investigación) y que es representativa de la población general a la que irá destinado el producto en investigación o en voluntarios sanos para estudios de prevención. Estos estudios deben tener un diseño de aleatorios,

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

doble ciego y controlados con placebo cuando no existe una vacuna eficaz.

- iv. **Ensayo Clínico Fase IV en vacunas:** Ensayos que se realizan una vez que el producto en investigación tiene registro sanitario para su comercialización y según las condiciones establecidas en éste. Proveen información adicional de la eficacia y perfil de seguridad (beneficio – riesgo) luego de su uso en grandes poblaciones durante un periodo prolongado de tiempo.
- l) **Estudios *in vitro*:** Referido a los estudios que se realizan en un laboratorio con componentes que se obtuvieron originalmente de un organismo vivo, por ejemplo: suero, células o tejidos.
- m) **Estudios *in vivo*:** Referido a estudios que se realizan dentro o en el tejido de un organismo vivo, tales como: el ratón, ratas, monos, perros, cobayos, entre otros.
- n) **Inmunogenicidad:** Capacidad de una sustancia para desencadenar una respuesta o reacción inmunitaria.
- o) **Inspecciones de Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios Preclínicos (BPL-PC):** Examen "in situ" de los procedimientos y prácticas de los laboratorios, a fin de evaluar su grado de cumplimiento de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios Preclínicos (BPL-PC). En las inspecciones se examinan las estructuras administrativas y los procedimientos normalizados de trabajo de cada laboratorio, se mantienen entrevistas con el personal técnico y se evalúa la calidad e integridad de los datos generados por el laboratorio y se presenta un informe de la evaluación. Las inspecciones consideran:
 - i. **Inspecciones a los estudios:** Inspecciones realizadas de acuerdo a la cronología de un estudio dado, usualmente basado en la identificación de las fases críticas del estudio.
 - ii. **Inspecciones a las instalaciones:** Inspecciones que no están dirigidas a un estudio específico, pero abarcan la instalación en general y las actividades del laboratorio (Instalaciones, servicios de apoyo, sistemas computarizados, entrenamiento, monitoreo ambiental, calibración, entre otros)
 - iii. **Inspecciones a los procesos:** Estas inspecciones se realizan independiente de estudios específicos. El objetivo es monitorear procedimientos o procesos de naturaleza repetitiva y se planifican al azar. Estas inspecciones son de elección cuando un proceso es realizado muy frecuentemente dentro de una instalación y las inspecciones de otro tipo son consideradas ineficientes o poco prácticas. Debe tomarse la precaución, no obstante, de planificar inspecciones a estudios también en estos casos.
- p) **Laboratorio de Estudio Preclínico:** Organización conformada por personas, inmuebles y unidades operacionales que son necesarias para la conducción de un estudio preclínico de calidad y seguridad sanitaria. Para aquellos estudios que son conducidos en más de un sitio de ensayo, la instalación de ensayo comprende el lugar donde está ubicado el director del estudio y todos los lugares de ensayo, que individual o colectivamente han contribuido a la conducción de los planes de estudios y puedan ser consideradas instalaciones de ensayo.
- q) **Lote:** Cantidad definida de un material o sustancia de ensayo o de referencia (elaboradas en un solo proceso o una serie de procesos), de tal manera, que pueda esperarse que sea

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto.

- r) **Lote semilla (seed lot):** Una preparación de células vivas (procariotas o eucariotas) o de virus que constituyen el material de partida del antígeno de la vacuna. Un lote semilla tiene una composición uniforme (aunque no necesariamente clonal), se deriva de un proceso de cultivo único y se alinea en contenedores de almacenamiento apropiados, de los que se derivará toda la producción futura de vacunas, ya sea directamente o mediante un sistema de lote semillas.
- s) **Material o Sustancia de Ensayo:** Producto que es objeto de un estudio, puede ser el IFA, material de partida, el producto intermedio en otras etapas (dependiendo de la etapa de investigación).
- t) **Material o Sustancia de Referencia (material de control):** Producto que puede ser el IFA, material de partida, el producto intermedio en otras etapas (depende de la etapa de investigación) y que es utilizado para aportar una base de comparación con el material o sustancia de ensayo.
- u) **Protocolo del estudio preclínico:** Documento que define el objetivo y diseño experimental para la conducción del estudio, y que incluye las enmiendas.
- v) **Procedimiento Operativo Estándar (POE):** Procedimiento documentado que describe cómo se realizan los ensayos o las actividades normalmente no detalladas en el protocolo de estudio o guías de ensayo.
- w) **Seguridad:** La relativa ausencia de efectos perjudiciales directos o indirectos para los animales o personas del producto cuando se administra adecuadamente, teniendo en cuenta el carácter del producto en relación con la condición del receptor en el momento.
- x) **Sistema de Ensayo Biológico:** Comprende los animales de laboratorios, vertebrados e invertebrados acuáticos y terrestres, organismos unicelulares y plantas superiores, órganos aislados, tejidos aislados o sus fragmentos, cultivos celulares, organelos intracelulares y homogenizados provenientes de fuentes biológicas.
- y) **Sistema de Ensayo:** Sistema biológico, físico, químico o la combinación de estos utilizados en el estudio. En el caso de los estudios de campo, los sistemas de ensayo pueden incluir plantas, semillas, muestras de suelos, entre otros, e incluso pueden ser ecosistemas complejos.
- z) **Vacuna adyuvante:** La formulación completa que incluye uno o más antígenos, un adyuvante y cualquier aditivo.
- aa) **Vacuna:** Preparación que contiene antígenos capaces de inducir una respuesta inmune activa para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades infecciosas.
- bb) **Vehículo:** Cualquier agente que sirve como un portador utilizado para mezclar, dispersar o solubilizar la sustancia o material de ensayo o referencia para facilitar la administración/aplicación al sistema de ensayo.

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

4.2. Condiciones de los laboratorios que realizan investigación preclínica

Todo laboratorio que realice investigación preclínica deberá tener implementado un Sistema de Aseguramiento de la Calidad y debe considerar al menos los siguientes aspectos:

- a) Organización y personal.
- b) Instalaciones.
- c) Aseguramiento de calidad, las responsabilidades y los procedimientos aplicables a la unidad de aseguramiento de la calidad.
- d) Los registros mantenidos por la unidad de aseguramiento de la calidad y el método de indexación de dichos registros deben conservarse.

Dichos aspectos se pondrán a disposición de los inspectores de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM, actualmente DIGEMID) para su inspección.

4.2.1. Instalaciones

Todas las instalaciones de un laboratorio que realice investigación preclínica deben considerar como mínimo los siguientes aspectos:

- a) Deben ser de tamaño, construcción y localización apropiada para cumplir con los requerimientos del estudio y reducir al mínimo las interferencias con la validez del estudio.
- b) El diseño de las instalaciones de ensayo debe permitir un adecuado grado de separación entre las diferentes actividades para asegurar la apropiada conducción del estudio.
- c) Debe tener un número suficiente de áreas para asegurar la separación de diferentes estudios, particularmente aquellos que involucran sustancias u organismos que puedan tener riesgo biológico.
- d) Deben existir áreas apropiadas para la administración de materiales y para el almacenamiento de los suministros y equipos. Estas áreas deben tener condiciones que aseguren una adecuada protección contra la contaminación y/o deterioro de los mismos.
- e) Deben existir áreas destinadas a los animales separadas y aisladas de las otras áreas del laboratorio con entrada y sistema de aire separado.
- f) Deben contar con áreas separadas para diagnóstico, tratamiento, toma de muestras, eutanasia, necropsia, almacenamiento de alimentos y disposición de residuos.
- g) Las instalaciones cumplirán los requisitos de seguridad biológica que garanticen la seguridad del personal cuando maneja sistemas y sustancias de ensayo de origen biológico.

4.2.2. Instalaciones y manejo de las sustancias de ensayo y referencia

- a) Las sustancias químicas, reactivos y soluciones deben ser identificadas (rotuladas) estableciéndose su identidad, concentración, fecha de vencimiento, condiciones de almacenamiento, fecha de preparación y registro de uso.
- b) La información relacionada con el proveedor, número de lote, fecha de fabricación y estabilidad debe estar disponible.
- c) Deben existir áreas separadas para la recepción, almacenamiento, preparación de mezclas con vehículos de las sustancias de ensayo y de referencia.
- d) Las áreas para el almacenamiento de materiales y sustancias de ensayo y de referencia deben poseer condiciones para preservar la identidad, concentración, pureza y estabilidad de éstas y asegurar un almacenamiento seguro. Deben estar separadas de las áreas donde

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- se mantienen los animales.
- e) El resultado de un análisis debe ser trazable hasta la sustancia de referencia primaria usada, cuando corresponda.

4.2.3. Instalaciones de archivo

Las instalaciones destinadas al archivo deben garantizar el almacenamiento seguro y la recuperación de todos los documentos, las condiciones ambientales deben prevenir y proteger del deterioro a los registros y materiales archivados. El acceso debe estar restringido al personal designado.

4.2.4. Instalaciones para la eliminación de desechos

Deben contar con instalaciones y procedimientos para el almacenamiento, descontaminación, transporte, manejo y disposición de desechos, de tal manera que no afecte la integridad de los estudios.

4.2.5. Equipos

- a) Los equipos utilizados para la generación, almacenamiento y recuperación de datos y para el control de factores ambientales relevantes para el estudio, deben estar adecuadamente ubicados y poseer un diseño y capacidad apropiada a las necesidades de los estudios.
- b) El laboratorio debe contar con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones (incluyendo la preparación de muestras, el procesamiento y análisis de datos de los ensayos y/o calibración).
- c) Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente.
- d) El mantenimiento preventivo debe estar programado de acuerdo al procedimiento y a las características del equipo. Los registros de estas actividades deben ser conservados.
- e) Los equipos y materiales utilizados en el estudio no deben interferir con los sistemas de ensayo y debe evitarse la generación de ruido o vibraciones que puedan afectar las instalaciones de mantenimiento de los animales.

4.2.6. Ensayos

La ubicación, diseño y capacidad de los equipos utilizados para la generación de datos fisicoquímicos, microbiológicos o biológicos deben asegurar la confiabilidad, trazabilidad e integridad de datos.

4.2.7. Muestras de Ensayo y Referencia

4.2.7.1 Recepción, muestreo y almacenamiento

- a) Deben mantenerse los datos de caracterización (del IFA o material de partida o del producto intermedio dependiendo de la etapa de investigación), fecha de recepción, fecha de vencimiento, certificados de calidad, cantidad de sustancias recibidas y utilizadas.
- b) Deben existir procedimientos para el manejo, muestreo y almacenamiento que aseguren la homogeneidad y estabilidad de las sustancias y evitar la contaminación o mezclas de las mismas.

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- c) Los contenedores deben encontrarse identificados con información del nombre de la sustancia, fecha de vencimiento y condiciones específicas de almacenamiento.

4.2.7.2 Caracterización de la sustancia de ensayo y referencia

- a) Cada sustancia de ensayo y de referencia debe identificarse apropiadamente (por ejemplo, código, número del "Chemical Abstract System" (CAS), nombre, parámetros biológicos, secuenciación, según corresponda) y debe disponerse de la información sobre la formulación y las especificaciones de calidad.
- b) Para cada estudio debe conocerse, la identidad, número del lote, pureza, composición, concentración, u otras características para poder definir apropiadamente cada lote de las sustancias de ensayo y referencia.
- c) En los casos donde la sustancia de ensayo se proporciona por el patrocinador, deben existir procedimientos desarrollados y coordinados entre el patrocinador y el laboratorio de ensayo, para verificar la identidad de la sustancia de ensayo sujeta al estudio.
- d) Para todos los estudios debe conocerse la estabilidad de las sustancias de ensayo y de las sustancias de referencia en condiciones de almacenamiento y ensayo.
- e) Se debe determinar si la sustancia de ensayo se administra o aplica en un vehículo, la homogeneidad, concentración y estabilidad de la sustancia de ensayo en ese vehículo.

4.2.7.3 Sistemas de ensayos alternativos a la experimentación animal

- a) Debe conservarse toda la información y los datos de la caracterización de los sistemas de ensayo, de tal forma que pueda realizarse la reconstrucción de los estudios.
- b) En los casos de sistemas de ensayo, que reemplacen animales de laboratorios en tipos de estudios preclínicos requeridos por la ANM, el laboratorio deberá presentar la validación completa del ensayo.

4.3. Procedimientos Operativos Estándar (POEs)

Cada área de laboratorio debe contar con procedimientos debidamente aprobados (POE) de acuerdo con las actividades que realizan y deben estar disponibles. Estos procedimientos deben considerar, pero no limitarse a los siguientes aspectos:

- a) Procedimiento para elaborar los POEs y para mantener el archivo de estos, incluidas las revisiones.
- b) Establecimiento y revisión periódica de su Sistema de Calidad, mediante inspecciones, auditorías internas o externas
- c) Procedimiento para documentar las desviaciones y cambios de los procedimientos normalizados de trabajo en los estudios.
- d) Procedimiento de Organización y Personal (incluye designación y reemplazo del director del estudio, de un investigador principal y las funciones de la unidad de aseguramiento de la calidad).
- e) Recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, mezcla y método de muestreo de sustancias de ensayo y de control o referencia.
- f) Registro y mantenimiento de los datos originales generados del sistema de prueba para ensayos in vivo e in vitro a lo largo de todo el estudio, que permita su reconstrucción de ser necesario, incluido el mantenimiento de todos los protocolos de estudio de preclínico.
- g) Calificación, calibración y mantenimiento de equipos.
- h) Asegurarse de que los sistemas computarizados sean adecuados para su propósito previsto y que estén debidamente validados, operados y mantenidos, y que los registros electrónicos

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- de los sistemas computarizados estén fácilmente disponibles para su revisión y evaluación.
- i) Planificación, realización, documentación e informes de inspecciones realizadas por la unidad de Aseguramiento de la Calidad.
 - j) Recepción, revisión y seguimiento de todas las inquietudes, problemas y desviaciones regulatorias informadas por la unidad de Aseguramiento de la Calidad, incluida la frecuencia y el contenido de los informes de estudios periódicos requeridos por la autoridad pertinente.
 - k) Preparación y mantenimiento de las áreas destinadas a los animales de laboratorio.
 - l) Cuidado, transferencia, uso adecuado e identificación de animales de laboratorio.
 - m) Manejo de animales encontrados moribundos o muertos durante el estudio.
 - n) Necropsia o examen post mortem de animales.
 - o) Recolección e identificación de especímenes.
 - p) Histopatología.

4.4. Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio

- a) Debe disponerse de las condiciones requeridas para el mantenimiento, manejo, uso y cuidado de los animales, para poder asegurar la conservación y asegurar la calidad de los datos obtenidos respetando los principios éticos para el cuidado y manejo de animales en el laboratorio. Los protocolos de investigación de los estudios preclínicos con animales de experimentación son evaluados y aprobados por un comité institucional de ética para el uso de animales en investigación.
- b) Los animales recibidos en la instalación de ensayo deben ser aislados hasta que su estado de salud sea evaluado. Estas áreas deben tener las condiciones apropiadas a los requerimientos de la especie. Así también, a lo largo del estudio, a todos los animales de prueba se debe evaluar su estado de salud de acuerdo con las prácticas médicas veterinarias aceptables.
- c) Si ocurre alguna mortalidad o morbilidad inusual, este lote de animales no debe ser utilizado.
- d) Al inicio de los estudios, los animales no deben estar enfermos o presentar cualquier condición que afecte la integridad del estudio. Si durante el curso del estudio, los animales contraen la enfermedad o afección del estudio, deben aislarse si es necesario y pueden ser tratados por enfermedad o signos de enfermedad según lo considere necesario el veterinario asistente del estudio. El diagnóstico, las autorizaciones de tratamiento, la descripción del tratamiento y cada fecha de tratamiento deben documentarse y conservarse como parte de los datos sin procesar del estudio.
- e) Los animales que enferman o se afectan durante el curso del ensayo, deben ser eliminados del estudio mediante eutanasia, a menos que esta afectación esté relacionada con la sustancia de ensayo o referencia, en cuyo caso se tendrán en cuenta los principios éticos para el cuidado y manejo de animales en el laboratorio.
- f) Los animales u organismos deberán ser adaptados al ambiente del laboratorio de ensayo por un periodo adecuado antes de la primera administración de las sustancias de ensayo y referencia. Ningún animal puede emplearse, excepto haya sido sometido a un proceso de cuarentena preliminar y se demuestre que es apto para su participación, conforme a la legislación del país; si se emplea monos como fuente de tejidos estos deben ser mantenidos en cuarentena por al menos seis semanas antes de su uso. Estas instalaciones de cuarentena deben poseer las mismas condiciones ambientales que el resto de las áreas del laboratorio en correspondencia con las necesidades de la especie.
- g) Los animales de sangre caliente, excepto neonatos y lactantes, utilizados en procedimientos de laboratorio que requieren manipulaciones y observaciones durante un período prolongado de tiempo o en estudios que requieren que los animales sean retirados y devueltos a sus jaulas domésticas por cualquier motivo (por ejemplo, limpieza de jaulas, tratamiento, entre otros.), deben ser identificados en forma adecuada. Toda la información

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- necesaria para identificar específicamente a cada animal dentro de una unidad de alojamiento de animales debe aparecer en el exterior de esa unidad.
- h) Los animales de diferentes especies deben ser alojados en habitaciones separadas. Los animales de la misma especie, pero utilizados en diferentes estudios, no deben alojarse en la misma habitación cuando la exposición accidental a artículos de control, referencia o prueba o la mezcla de animales podría afectar el resultado de cualquiera de los estudios. Si dicha vivienda mixta es necesaria, se debe hacer una diferenciación adecuada por espacio e identificación.
 - i) Los datos de la fuente de suministro o proveedor, fecha de recepción, Certificado de Calidad, así como, la descripción de las condiciones en que llegó la especie animal, deben ser conservados porque forman parte de los registros a archivar con la documentación del estudio.
 - j) Los sistemas de ensayo deben estar libres de contaminantes que puedan afectar la integridad de los ensayos.
 - k) Deben existir procedimientos para el mantenimiento y verificación de la limpieza y sanitización de las instalaciones.
 - l) La fuente de alimentación de los animales debe encontrarse debidamente documentada en cuanto a su calidad nutricional y microbiológica, a fin de evitar interferencias en los resultados. El uso de desinfectantes debe ser evaluado y documentado, considerando las posibles interferencias con el estudio.

4.5. Consideraciones de acuerdo a los tipos de Vacuna

Existen algunos datos y pruebas que son específicos para diferentes tipos de vacunas, como la estabilidad genética de las vacunas recombinantes, los datos sobre los métodos de inactivación y atenuación, la demostración de la comparabilidad de las vacunas combinadas, contribución de adyuvantes y estudios de seguridad/toxicidad para vacunas particulares. Según se señala a continuación:

- 4.5.1. **Vacunas combinadas.-** Se deben estudiar nuevas combinaciones de antígenos o serotipos para determinar la inmunogenicidad apropiada en un modelo animal, antes del inicio de ensayos clínicos en humanos. Se debe evaluar la respuesta a cada uno de los antígenos en la vacuna, incluido la calidad de respuesta. Es preferible estudiar una nueva combinación en comparación con los antígenos individuales en animales para determinar si se produce aumento o disminución de la respuesta. La interferencia entre cepas de vacunas vivas también se puede estudiar en las pruebas de inmunogenicidad en animales.
- 4.5.2. **Vacunas de ADN.-** Se basan en la inyección directa en el huésped de un plásmido que codifica para un antígeno de un patógeno, en lugar del antígeno proteico o del patógeno atenuado o muerto. La expresión del antígeno dentro de las células del huésped puede inducir una respuesta inmune completa y duradera que incluye anticuerpos, aunque es frecuentemente más débil que la que se puede obtener con vacunas recombinantes. En la selección del método a emplear hay que tomar en cuenta dos consideraciones importantes: la cantidad de ADN a inocular y las características de la respuesta inmune que se desea obtener. Otras consideraciones especiales sobre la producción y el control de las vacunas de ADN; así como, la evaluación preclínica de las vacunas de ADN que están disponibles en las pautas de la OMS para asegurar la calidad de las vacunas de ADN.

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- 4.5.3. Vacunas recombinantes.-** Se elaboran a partir de la clonación de genes que codifican proteínas antigénicas específicas en una célula huésped. Existen pautas de la OMS para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos y biológicos preparados por tecnología de ADN recombinante, están vigentes y deben consultarse.
- 4.5.4. Vacunas de péptidos sintéticos.-** Fabricadas a partir de polipéptidos que copian la secuencia primaria de aminoácidos de los determinantes antigénicos del microorganismo. Los aspectos sobre inmunogenicidad y reactogenicidad son los mismos que en las vacunas inactivadas. La información detallada sobre la producción y el control, incluida la evaluación preclínica de seguridad, se describe en las Directrices para la producción y el control de calidad de las vacunas de péptidos sintéticos de la OMS.
- 4.5.5. Vacunas vivas atenuadas.-** La principal preocupación relacionada con las vacunas vivas atenuadas es la reversión a la virulencia, la posible transmisibilidad y el intercambio de información genética con el tipo salvaje u otros microorganismos. Se debe hacer todo lo posible para identificar marcadores de atenuación (genética secuencias) que deben usarse en ensayos clínicos para monitorear los resultados de los estudios de excreción y durante la evaluación clínica, fase por fase. Un ejemplo específico es la vacuna contra la poliomielitis, oral.

5. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

5.1. ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE LAS VACUNAS

Los estudios preclínicos en animales son herramientas valiosas para identificar posibles riesgos de las vacunas y ayudar a planificar protocolos para estudios clínicos posteriores en seres humanos. Los estudios de seguridad preclínicos deben realizarse de conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios Preclínicos (BPL-PC), según normativa propuesta por la ANM, y su cumplimiento será verificado por dicha institución.

Todos los estudios preclínicos en vacunas deben llevarse a cabo en un laboratorio de estudio preclínico que cumpla con las BPL-PC. Si el estudio, o parte del estudio, no se realizó de acuerdo con las BPL-PC, se deben definir las áreas de incumplimiento y el investigador debe establecer un sustento de la razón del incumplimiento.

5.1.1. Caracterización de la vacuna

a) Producción de la vacuna

- 1) La naturaleza biológica de los materiales de partida, el proceso de fabricación y los métodos de prueba son necesarios para caracterizar los lotes del producto.
- 2) Se debe tener en cuenta el establecimiento de un sistema lote semillas para aquellas vacunas que se producen utilizando microorganismos procariotas o eucariotas.
- 3) La calidad y la seguridad dependen del control estricto del proceso de fabricación siguiendo los principios de buenas prácticas de fabricación (BPM).
- 4) Se deben desarrollar métodos de laboratorio apropiados para caracterizar la formulación de la vacuna con respecto a sus componentes, así como, su seguridad y potencia.
- 5) Los lotes de vacunas utilizados en estudios preclínicos deben ser adecuadamente representativos de la formulación destinada para su uso en la investigación clínica e,



C. CABEZAS

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

idealmente, las pruebas preclínicas deben realizarse en el mismo lote que el propuesto para los ensayos clínicos.

- 6) Cualquier cambio propuesto al proceso de fabricación durante el desarrollo de la vacuna, debe considerarse cuidadosamente para evaluar su impacto en la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna y la posible necesidad de investigaciones clínicas y no clínicas adicionales.
- 7) Los cambios subsecuentes en los métodos de fabricación o escalamiento seguidos del producto licenciado pueden necesitar una caracterización profunda del producto para demostrar comparabilidad con los lotes originales usados para demostrar la seguridad y eficacia del producto. La extensión de las pruebas de caracterización necesarias depende de la naturaleza de los cambios implementados.

b) Potencia

- 1) La medición de potencia a menudo se usa para verificar la consistencia del proceso de fabricación.
- 2) Los estudios de desafío, clásicos en animales inmunizados con la vacuna en consideración, se podrían haber desarrollado en ensayos de potencia de rutina.
- 3) Para las vacunas que expresan insertos que codifican antígenos de vacunas heterólogas (vacunas basadas en vectores virales o bacterianos), no es suficiente determinar la "actividad biológica" de todo el constructo midiendo unidades formadoras de colonias (UFC) o título infeccioso. Para estas vacunas, se debe considerar el uso de otros métodos, como la cuantificación de la expresión del inserto o la evaluación de la dosis efectiva (DE50) de la vacuna vectorizada.

c) Estabilidad

La evaluación de la estabilidad de la vacuna es compleja, ya que, son muy susceptibles a la inactivación por factores ambientales. En ciertos casos, los datos de estabilidad acelerada pueden usarse para respaldar datos preliminares obtenidos a la temperatura de almacenamiento normal. Los datos de estabilidad para respaldar la licencia deben obtenerse en las condiciones de almacenamiento propuestas y deben basarse en estudios de estabilidad a largo plazo y en tiempo real. Finalmente, también se debe considerar la estabilidad de los estándares y los materiales de referencia para garantizar que los procedimientos utilizados para medir los parámetros relevantes estén estandarizados de manera confiable.

5.1.2. Estudios de inmunogenicidad

- a) Deberán proporcionarse datos de inmunogenicidad originados a partir de la experimentación con las siguientes especies de animales, por ejemplo, ratas, hámsters, conejos, ratones y hurones.
- b) Los estudios de inmunogenicidad deben incluir una evaluación de las respuestas inmunitarias humorales y celulares, las pruebas de dosis de antígeno y la persistencia de la inmunidad.
- c) La vía de administración clínica planificada debe tenerse en cuenta al diseñar dichos estudios, ya que puede afectar al tipo de respuesta inmunitaria inducida. Las respuestas inmunitarias deben evaluarse idealmente después de dosis únicas y múltiples.
- d) Los estudios de inmunogenicidad en animales podrían ser útiles para demostrar la reproducibilidad del proceso de fabricación, en particular durante la fase de validación de una nueva vacuna. Sin embargo, cuando los enfoques in vitro son posibles o se

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

pueden obtener datos de estudios clínicos, esto debe ser preferible para evitar estudios innecesarios en animales.

5.1.3. Estudios de Seguridad Farmacológica

Por lo general, no se consideran necesarios estudios farmacológicos de seguridad específicos para los productos vacunales, sin embargo, la posibilidad de efectos indeseables en los sistemas cardiovascular o respiratorio, o del sistema nervioso central (SNC) debe considerarse caso por caso, especialmente si se incluye un adyuvante en la formulación o estos órganos están asociados con la patología del virus de tipo salvaje (en el caso de una vacuna viva atenuada). Estas observaciones deben incluirse siempre que sea posible en el diseño de estudios de toxicidad o inmunogenicidad.

5.1.4. Estudios Farmacocinéticos

Pueden ser necesarios estudios específicos basados en el tipo de vacuna, en caso de nuevas formulaciones, nuevos adyuvantes o vías alternativas de administración (por ejemplo, estudios de absorción en el lugar de inyección, estudios de distribución o estudios de desprendimiento viral para vacunas vivas atenuadas).

5.1.5. Toxicología

- a) Los parámetros a considerar al diseñar estudios de toxicología animal son: las especies animales relevantes y cepa, el calendario de dosificación y el método de administración de la vacuna, así como, el momento de la evaluación de los puntos finales.
- b) La vía de administración debe corresponder a la prevista para su uso en los ensayos clínicos. Los posibles efectos tóxicos del producto deben evaluarse con respecto a los órganos objetivo, la dosis, la (s) ruta (s) de exposición, la duración y la frecuencia de la exposición y la reversibilidad potencial. Por lo general, las pruebas toxicológicas deben realizarse para vacunas que contengan la misma cepa destinada a la vacuna candidata para uso clínico. Los niveles de dosis evaluados en todos los estudios de seguridad no clínicos deben ser en principio al menos equivalentes a una dosis humana en volumen y contenido de antígeno; sin embargo, se debe considerar cuidadosamente la idoneidad de la dosis en relación con las especies animales experimentales elegidas. Los efectos agudos de la vacunación deben investigarse en estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas.
- c) Respecto a la monitorización de parámetros en los estudios de toxicidad, estos deben abordar:
 - 1) El potencial del producto para causar reacciones inflamatorias locales y los posibles efectos sobre el drenaje de los ganglios linfáticos, la toxicidad sistémica y el sistema inmunitario. Se debe obtener un amplio espectro de información de los estudios de toxicidad.
 - 2) Los parámetros a monitorear deben incluir observaciones clínicas diarias, pesos corporales semanales y consumo semanal de alimentos. Durante la primera semana de administración, se recomiendan mediciones frecuentes del peso corporal y el consumo de alimentos, si es posible, ya que estos son parámetros sensibles que indican "enfermedad".
 - 3) El análisis intermedio de la hematología y la química del suero se debe considerar

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- aproximadamente 1-3 días después de la administración de la primera y la última dosis y al final del período de recuperación.
- 4) Los análisis de hematología y química del suero deben incluir, como mínimo, una evaluación de los recuentos de glóbulos blancos diferenciales relativos y absolutos (linfocitos, monocitos, granulocitos, células anormales) y la relación albúmina/globulina, enzimas y electrolitos.
 - 5) Se deben recopilar datos no solo durante el tratamiento, sino también después de la fase de recuperación (por ejemplo, 2 semanas o más después de la última dosis) para determinar la persistencia y observar la exacerbación y / o reversibilidad de los posibles efectos adversos.
 - 6) Al finalizar el estudio, se deben medir los pesos corporales finales (después de un período de ayuno). Deben recogerse muestras de sangre terminal y deben realizarse investigaciones químicas, hematológicas e inmunológicas en suero como se describe en el párrafo anterior.
 - 7) Se debe realizar una necropsia (de los animales de experimentación) macroscópica completa y se deben recolectar y preservar los tejidos, se deben examinar las lesiones macroscópicas y registrar los pesos de los órganos. Se deben realizar exámenes histopatológicos de los tejidos y se debe prestar especial atención a los órganos inmunes, es decir, los ganglios linfáticos (tanto locales como distantes del sitio de administración), timo, bazo, médula ósea y placas de Peyer o tejido linfoide broncoasociado, así como, los órganos que pueden verse afectados como resultado de la ruta particular de la administración elegida.
 - 8) Los exámenes histopatológicos siempre deben incluir órganos fundamentales (por ejemplo, cerebro, riñones, hígado y órganos reproductivos) y el sitio de administración de la vacuna.
- d) Respecto a los estudios de toxicidad que deben realizarse en la investigación preclínica de una vacuna, estos deben ser:
- 1) Estudios de toxicidad por dosis única y repetidas.
 - Estos estudios deben investigar los efectos toxicológicos de la vacuna candidata y pueden realizarse en una especie animal de relevancia (por ejemplo, ratas, hurones, conejos, monos, entre otros.).
 - El diseño del estudio debe reflejar en la medida de lo posible el número de dosis e intervalos de tiempo previstos en entornos clínicos (por ejemplo, un calendario de vacunación con 2 o 3 dosis en un intervalo de 3-4 semanas) y debe considerar posibles diferencias específicas de especie.
 - Dentro de estos estudios, el fabricante debe investigar el riesgo de toxicidad inmunológica, reacciones de hipersensibilidad y reacciones de autoinmunidad cuando proceda.
 - 2) Estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción
Se debe realizar un único estudio que investigue la fertilidad/implicancias en el desarrollo embrio-fetal/toxicidad prenatal-postnatal en una especie. El diseño del estudio debe reflejar el uso clínico previsto de la vacuna de la forma posible. La vacunación debe realizarse antes del apareamiento y durante la gestación.
 - 3) Estudios de Genotoxicidad y Carcinogenicidad
Se deben realizar en atención al uso de los adyuvantes o a otros componentes incluidos en la formulación de la vacuna.

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

4) Estudios de tolerancia local y otros estudios de toxicidad

La tolerancia local debe evaluarse como parte de los estudios generales de toxicidad después de administraciones únicas o repetidas. Si se llevan a cabo por separado, estos estudios deben realizarse en un animal apropiado e idealmente con la formulación destinada a uso clínico.

5.2. ESTUDIOS CLÍNICOS DE LAS VACUNAS

Los estudios clínicos deberán realizarse de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y la regulación vigente en ensayos clínicos a nivel nacional.

En general, se recomiendan ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de nuevas vacunas, en tanto no se cuente con autorización para su uso por las agencias reguladoras.

Los estudios observacionales prospectivos, podrían realizarse posteriormente para estimar la efectividad de la nueva vacuna.

5.2.1. Consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos

Se denomina investigación con seres humanos a cualquier actividad de ciencias sociales, biomédica, conductual o epidemiológica que implica la recopilación o el análisis sistemático de datos con el objetivo de desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable; y en donde los seres humanos (1) están expuestos a la manipulación, la intervención, la observación u otra interacción con los investigadores de manera directa o mediante la alteración de su entorno; o (2) pueden ser identificables individualmente mediante la obtención, la preparación o el uso por parte de los investigadores de materiales biológicos o registros personales, médicos o de otro tipo.

En ese sentido, a nivel nacional se cuenta con un documento técnico denominado "Consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos", aprobado mediante Resolución Ministerial N°233-2020/MINSA, el cual está basado en estándares internacionales sobre ética de la investigación con seres humanos recogidos en las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos CIOMS en colaboración con la OMS (2016); que establece las consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos, realizada en el Perú.

Así se considera, que, en toda deliberación de los Comités Institucionales de Ética en Investigación, deben estar presentes los siguientes criterios éticos: 1) valor social y validez científica de la investigación; 2) balance beneficios/riesgos favorable y minimización de riesgos; 3) selección equitativa de los sujetos de investigación; 4) proceso de consentimiento informado; 5) respeto por las personas; y, 6) participación y compromiso de las comunidades. Por lo tanto, toda decisión de los CIEI sobre la aprobación o desaprobación de un protocolo de estudio clínico debe tener una base ética sólida y justificada, fundamentada en los criterios éticos mencionados.

5.2.2. Estudios de Inmunogenicidad, eficacia y seguridad

Estos estudios se inician cuando se tienen finalizadas las características específicas de las vacunas, como: cantidad de antígeno, excipientes y adyuvantes (si los hay), el modo de fabricación y la posible cepa. Además, permiten proporcionar datos sobre la seguridad y eficacia, así como identificar un régimen de dosis adecuado; que de acuerdo al tipo de vacuna

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

deberá de considerarse.

a) Vacunas inactivadas

Para los estudios con vacunas inactivas, se debe tener datos de seguridad e inmunogenicidad en adultos sanos mayores de 18 años, preferiblemente incluyendo al menos algunos datos de sujetos de 60 años. En la medida en que sea posible y dependiendo del riesgo percibido, debe obtenerse de otros grupos de edad y población.

b) Vacunas Vivo Atenuadas

Los regímenes de dosis adecuados deben contener posibles cepas del virus vacunal seleccionadas que se suponen ser inocuas y recibir una dosis única de la vacuna vivo atenuada, seguido (después de un intervalo adecuado) por una dosis de una vacuna inactivada y no adyuvante que contenga la misma cepa. Las respuestas inmunitarias a la primera y segunda dosis podrían proporcionar información útil sobre la capacidad de una sola dosis de vacuna vivo atenuada. Los sujetos que participen en ensayos clínicos con vacunas vivo atenuadas deben mantenerse en condiciones de aislamiento clínico adecuadas.

5.2.2.1. Evaluación de Inmunogenicidad

Evaluar la inmunogenicidad proporciona datos que respaldan la proporción de antígenos y adyuvantes seleccionados. En caso la vacuna tenga un adyuvante es particularmente importante evaluar el beneficio de su adición en niños y ancianos a fin de identificar la dosis adecuada específica al grupo etario.

Los estudios de búsqueda de dosis en niños deben evaluarse mediante los mismos parámetros que en otros grupos de edad y deben intentar apoyar una amplia gama de análisis exploratorios en subgrupos. Los calendarios de inmunización primaria deben investigarse al menos en niños de 6 a 36 meses, incluida una evaluación de la capacidad de la primera dosis; es esencial documentar la respuesta inmunitaria en estos grupos.

5.2.2.2. Evaluación de Eficacia

Consideraciones metodológicas en los estudios que evalúan eficacia de nuevas vacunas:

a) Diseño del estudio y elección del control

- 1) Deben diseñarse como ensayos clínicos aleatorizados, con grupo control, doble ciego y de superioridad, para demostrar la eficacia de la vacuna sobre un grupo no vacunado. Para lograr un diseño doble ciego y evitar (o al menos minimizar) el uso de inyecciones de placebo es necesario seleccionar una vacuna adecuada de control que pueda proporcionar algún beneficio en el grupo de edad objetivo previsto.
- 2) El número de sujetos dentro de cada ensayo clínico debe ser adecuado para garantizar que el ensayo pueda alcanzar sus objetivos. Los criterios de exclusión deben ser mínimos.
- 3) Debe emplearse la estratificación en categorías de edad o en grupos con otras características (por ejemplo, pacientes con comorbilidades o ancianos frágiles) que puedan hacer que respondan a la vacuna de manera diferente para garantizar que se estudie una muestra representativa de la población.
- 4) Se requiere un gran cuidado en la estratificación por edad, especialmente en los ensayos que inscriben a los niños pequeños y a los ancianos.

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- 5) Con el fin de demostrar la eficacia en los ancianos es importante incluir a las personas en el rango de edad de más edad (75 – 84 años y >85 años de edad) y asegurarse de que los ancianos frágiles están representados (por ejemplo aquellos que viven en casa pero reciben servicios de cuidado en el hogar, o aquellos que viven en hogares de ancianos).
- 6) Los protocolos para los estudios de eficacia de protección deben predefinir cuándo y en qué subconjuntos se obtendrán muestras para la evaluación inmunológica. Si la evaluación inmunológica se aplicará sólo a un subconjunto de la muestra, se recomienda que haya una aleatorización de sujetos al inicio para proporcionar validez a los resultados.

b) Criterios de valoración

- 1) El criterio de valoración primario generalmente se basa en todos los casos de una enfermedad infecciosa que cumplen con la definición de caso definida por el protocolo, pero puede basarse en eventos de laboratorio sin signos clínicos inmediatos y síntomas.
- 2) Si una vacuna candidata contiene antígenos derivados de varios patógenos, pero no de todo el subtipo conocido de un patógeno puede ser aceptable que el criterio de valoración primario se base en casos de enfermedad debido a cualquier subtipo incluidos en la vacuna. Este enfoque requiere que los patógenos causales puedan subtipificarse y/o se caracteriza por determinar el grado de coincidencia con los antígenos de la vacuna.
- 3) Como variables secundarias deben incluir mortalidad por todas las causas y hospitalización, casos confirmados por laboratorio y admisiones a la UCI (según corresponda).

c) Duración del Estudio

Puede requerirse una o más estaciones para recoger casos suficientes para apoyar una estimación sólida de la eficacia de la vacuna. Sin embargo, si el estudio se lleva a cabo en una población que requerirá la revacunación cada año, esto debe planificarse dentro del protocolo y el plan de análisis estadístico.

d) Definición de caso

Los casos deben cumplir la definición de casos para la enfermedad infecciosa. Es esencial la confirmación de laboratorio utilizando un método de diagnóstico estándar.

e) Población objetivo

- 1) La eficacia de la vacunación debe investigarse en la población objetivo de las vacunas respectivas (por ejemplo, niños en caso de vacuna con microorganismos vivos atenuados; mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades crónicas y pacientes de edad avanzada para vacunas inactivadas).
- 2) El efecto de la edad debe tenerse en cuenta mediante el análisis estratificado de ajuste de niños, adolescentes, individuos <65 años, 65 años y > 80 años de edad. Se sabe que los pacientes con ciertas enfermedades subyacentes corren un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves relacionadas con el agente infeccioso. Por lo tanto, es importante evaluar la efectividad de la vacuna en estos grupos de riesgos debiendo realizarse un sub análisis adicional sobre las condiciones médicas

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

subyacentes y de fragilidad.

f) Presentación de resultados

- 1) Se reconoce que algunos resultados estarán disponibles en tiempo real, mientras que otros no estarán disponibles antes del final de la temporada.
- 2) Los resultados del estudio en términos de eficacia bruta y ajustada deben ser presentados anualmente y tan pronto como estén disponibles.
- 3) Debe proporcionarse el análisis de subgrupos para diferentes poblaciones objetivo.

5.2.2.3. Seguridad

- a) La investigación de la seguridad clínica debe realizarse en todos los estudios clínicos de acuerdo con los requisitos señalados por la OMS.
- b) El seguimiento debe realizarse durante al menos 6 meses después de la vacunación (última dosis) para determinar eventos adversos graves adicionales.
- c) Por regla general, el tamaño total de la población de seguridad para cualquier vacuna de enfermedad respiratoria debe estar compuesto por al menos 3000 individuos.
- d) Debe haber una estratificación apropiada dentro de cada grupo de edad investigado. Por ejemplo, si sólo se investiga niños, se espera una base de datos total del tamaño de la muestra de al menos 3000 individuos, de los cuales al menos 300 sujetos para cada grupo de edad pediátrico especificado (infantes, niños pequeños, niños de 9 a 11, 12-14 y 15-17 años) se considera suficiente si no se han detectado diferencias inesperadas o reacciones adversas entre los grupos de edad.
- e) Si la indicación pretende incluir tanto a adultos como a niños, se espera una base de datos de seguridad total de 3000 adultos más 300 individuos para cada uno de los grupos pediátricos de lactantes, niños y adolescentes (es decir, individuos pediátricos en total), siempre que no se observen reacciones adversas graves inesperadas en los grupos de edad pediátricos.
- f) Si se identifica un tipo particular de evento adverso grave y existe preocupación de que pueda estar relacionado con la vacuna, es posible que sea necesario generar datos de seguridad adicionales.
- g) La experiencia de seguridad obtenida con el adyuvante en uso (de ser el caso) en combinación con otros antígenos podría considerarse de apoyo.
- h) Se debe solicitar asesoramiento a las autoridades reguladoras competentes respecto a su notificación.

5.3. POBLACIONES ESPECIALES

5.3.1. Edad Avanzada

Para las poblaciones de edad avanzada, se debe demostrar inmunogenicidad no inferior en subgrupos de edad específicos. Si un solicitante desea realizar estudios globales en los que el comparador o comparadores no están aprobados, es esencial discutir el plan con las

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

autoridades reguladoras.

5.3.2. Población Pediátrica

Debido a la falta de evidencia para apoyar la eficacia de estos tipos de vacunas en esta población, es necesario obtener respuestas inmunitarias protectoras y una respuesta de memoria inmune en los grupos de edad más jóvenes, se hacen las siguientes recomendaciones:

- a) Para una indicación que incluya el uso en niños de 6 a 36 meses, se requiere una demostración de la eficacia de la vacuna, es decir, en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado.
- b) Para una indicación de uso en niños de 3 años a aproximadamente 9 años, en los que la proporción que está cebada es probable que sea muy variable en diferentes entornos, la autorización debe basarse en la demostración de que las respuestas inmunitarias a la dosis y el régimen seleccionados son al menos tan buenas como las observadas en niños de 6 a 36 meses en los que se ha demostrado la eficacia.
- c) Para una indicación que incluye el uso en niños de aproximadamente 9 años, datos comparativos de inmunogenicidad son aceptables y no se requiere una demostración de la eficacia de la vacuna. La comparación podría hacerse con los datos de inmunogenicidad obtenidos con la vacuna candidata en grupos de edad avanzada (o por ejemplo, adultos jóvenes).

5.3.3. Individuos inmunocomprometidos

- a) La capacidad de presentar una respuesta frente a una vacuna contra enfermedades infecciosas dependerá del tipo y la gravedad subyacentes de la inmunodeficiencia.
- b) Los patrocinadores/fabricantes pueden considerar la posibilidad de obtener datos de inmunogenicidad de subconjuntos específicos o de una gama más amplia de pacientes inmunocomprometidos, lo que resulta en declaraciones en la ficha técnica que tendrían en cuenta la población o poblaciones reales estudiadas. Cualquier posibilidad de extrapolación (por ejemplo, de régimen de dosis) más allá de la población real estudiada tendría que decidirse después de la revisión completa de los datos.
- c) No se requieren ensayos clínicos controlados aleatorios para evaluar la eficacia de la vacuna en niños inmunocomprometidos. No se espera que esos estudios sean factibles de llevar a cabo. Por ejemplo, un grupo de control de placebo no sería apropiado en esta población, un estudio totalmente potenciado sería muy difícil de inscribir y los resultados serían muy difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad inherente en este grupo de pacientes. Por lo tanto, para apoyar el uso en niños inmunocomprometidos a partir de una edad determinada (descrita en el protocolo de investigación), se podrá evaluar los datos de inmunogenicidad obtenidos a partir de tamaños de muestra relativamente pequeños de niños con una gama de tipos de deficiencia inmunitaria y gravedad. Los resultados podrían compararse con niños sanos que coinciden con la edad para indicar si se necesitan dosis más altas y/o diferentes regímenes en los inmunocomprometidos

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

5.3.4. Paciente con Comorbilidades

La presencia de comorbilidades puede no afectar la respuesta inmunitaria y la protección que ofrece la vacunación. Por lo tanto, se puede inferir una demostración de respuestas inmunitarias comparables a adultos sanos del mismo rango de edad que significa que la protección contra enfermedades puede ser similar. Estos datos pueden obtenerse de estudios específicos o de subgrupos inscritos en estudios específicos de grupos de edad en los que los criterios de exclusión se mantienen al mínimo.

5.3.5. Mujeres Embarazadas

Existen datos considerables sobre el uso de vacunas inactivas durante el embarazo. Se alienta a los patrocinadores/fabricantes a obtener datos sobre la capacidad de la vacunación materna.

5.4. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS**5.4.1. Cálculo del tamaño de la muestra**

El propósito de calcular un tamaño de muestra adecuado en un ensayo clínico, es contar con la suficiente potencia estadística para rechazar la hipótesis nula (H_0) cuando la hipótesis alterna (H_1) es verdadera. La potencia de un estudio es el complemento de la probabilidad del error tipo II ($1-\beta$); es decir, es la probabilidad de no rechazar la hipótesis nula (H_0) cuando esta es realmente falsa.

Las guías del Consejo Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) de requisitos técnicos para productos farmacéuticos de uso humano ICHE3 e ICHE9 establecen los lineamientos generales para el cálculo del tamaño de la muestra, sin embargo, es esencial la participación activa de un bioestadístico para su cálculo. En esta etapa, de forma general, se deben seguir los siguientes pasos:

- a) Definir el tipo de ensayo: superioridad, no-inferioridad o equivalencia.
- b) Seleccionar el criterio de valoración principal (*endpoint*) del estudio, el cual debe ser acorde al objetivo principal de éste. En este mismo contexto, el cálculo del tamaño de la muestra dependerá de la escala de medición del *endpoint*; esto es: continua/discreta, nominal, ordinal y tiempo al evento (continua).
- c) Determinar el tamaño del efecto. El tamaño de la muestra se basa en cuál es el tamaño del efecto (atribuible a la intervención) que se desea encontrar; de manera que el tamaño de la muestra calculado tenga la suficiente potencia para rechazar la H_0 cuando la H_1 es verdadera. En este sentido, la elección del tamaño del efecto es uno de los pilares para este punto y para el contraste de hipótesis, de manera de obtener resultados concluyentes. Es altamente deseable que la elección del tamaño del efecto esté sustentada en hallazgos de estudios clínicos de fases previas o en otros ensayos clínicos. Cuando se dispone de varios ensayos, es posible estimar *a priori* una medida de efecto combinada ponderada por la variabilidad intra e inter estudio.
- d) Evaluar la variabilidad en la población.
- e) Definir el tamaño del error Tipo I (α).
- f) Definir el tamaño del error Tipo II (β).

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

5.4.2. Técnica para evitar el sesgo

Las técnicas de diseño más importantes para evitar el sesgo en los ensayos clínicos son el cegamiento y la aleatorización.

a) Aleatorización

- 1) La aleatorización es el proceso esencial de un ensayo clínico, consiste en la asignación al azar de los sujetos a las diferentes ramas del estudio, donde la probabilidad de que el sujeto ingrese a alguna de ellas es la misma.
- 2) El objetivo de la aleatorización es obtener grupos comparables en las distintas ramas, respecto a características tales como edad, género, así como otras desconocidas que pudieran alterar la comparación entre grupos.
- 3) En búsqueda de la eficacia de la aleatorización, se requiere:
 - I. Que el tamaño de muestra sea suficientemente grande.
 - II. Que se utilice un método de asignación verdaderamente aleatorio, no predecible.
 - III. Que la secuencia de asignación sea oculta.
- 4) Llevar a cabo la aleatorización permite controlar el sesgo de confusión de manera que la diferencia en el resultado pueda ser atribuible a la intervención y no a otros factores; además facilita que el proceso de evaluación pueda ser ciego. Los tipos de aleatorización pueden ser simple, en bloque y estratificada.

b) Cegamiento

Es el conjunto de medidas que se toman para evitar sesgos de información que pueden inducir los investigadores y/o los participantes a lo largo del estudio, además protege la secuencia de la asignación aleatoria al tipo de tratamiento. Un ensayo clínico se puede clasificar según su grado de enmascaramiento: abierto, simple, doble y triple ciego.

5.4.3. Consideraciones del diseño

- a) El diseño más usualmente utilizado es de grupo paralelos, en la que los sujetos de investigación son asignados de manera aleatoria a cada uno de los grupos, al de la vacuna en investigación y al del grupo control (es decir, 1: 1).
- b) En los ensayos que usan un grupo control que no está vacunado contra la enfermedad para prevenir, pero existen algunos datos clínicos disponibles que respaldan la probable eficacia de la vacuna en investigación, puede ser apropiado (sujeto a consideraciones estadísticas y una evaluación del impacto en el total tamaño de la muestra del ensayo) usar una aleatorización desigual (por ejemplo, 2: 1 o 3: 1) para reducir la posibilidad de que los sujetos individuales sean asignados al grupo control, asegurando así que la mayoría de los sujetos en investigación reciban la vacuna candidata.
- c) Los ensayos deben tener establecido un período fijo después de la última dosis recibida, para la evaluación de sus criterios de valoración de seguridad, y que esté acorde al periodo en que se podría adquirir la enfermedad. Otras consideraciones con respecto al momento del análisis primario pueden incluir el hecho de tener alguna información adicional sobre la duración de la protección a fin de dar seguimiento a cualquier problema que se reporte posterior a la finalización del ensayo y si la vacuna

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

podría abordar una necesidad urgente no satisfecha (por ejemplo, en una situación de brote donde no hay una vacuna aprobada para prevenir la enfermedad).

- d) Los diseños alternativos que permiten evitar la comparación con un grupo de control que no está vacunado contra la enfermedad pueden incluir lo siguiente:
- 1) Un ensayo aleatorizado de cuña escalonada, la vacuna en investigación es administrada a grupos predefinidos secuencialmente. Cada grupo predefinido es una unidad de aleatorización. Estos pueden ser grupos geográficos o grupos definidos por factores del huésped (por ejemplo, edad, sexo) u otros factores (por ejemplo, asistencia a una escuela específica residencia dentro de un área de captación específica de establecimiento de salud). Tal diseño se puede elegir cuando hay buena evidencia para indicar que la vacuna hará más bien que mal (afectando el balance asociado con la aleatorización a un grupo de control que es no vacunados contra la enfermedad que se debe prevenir) y/o cuando sea imposible realizar la intervención en todos los participantes del ensayo dentro de un corto período de tiempo.
 - 2) En un protocolo de vacunación en anillo para contactos directos (y a veces contactos secundarios) de un caso, los cuales pueden asignarse al azar a la vacuna en investigación o grupo control o puede ser aleatorizado para recibir la vacuna inmediata o después de un período determinado:
 - Los ensayos de vacunación en anillo pueden ser particularmente aplicables cuando la enfermedad infecciosa para prevenir se asocia con una relativamente alta incidencia de casos secundarios en poblaciones susceptibles. Por lo tanto, el uso de este diseño de prueba requiere conocimiento previo de infectividad del agente infeccioso y la proporción de infecciones que son clínicamente evidentes, así como la susceptibilidad general de la población de prueba.
 - Los ensayos de vacunación en anillo pueden no ser apropiados si el régimen de vacunación requiere dosis múltiples durante un período prolongado para inducir una respuesta inmune protectora. El período de seguimiento de los sujetos después del contacto con el caso índice debe extenderse hasta el límite superior del período de incubación, teniendo en cuenta tanto el período durante el cual es infeccioso.

5.5. RECOPIACIÓN DE DATOS DE SEGURIDAD

- a) Los protocolos de ensayo clínico deben proporcionar detalles sobre los métodos de recopilación de datos de seguridad. Por lo general, después de cada dosis de la vacuna.
- b) Dado que la mayoría de las reacciones adversas a vacunas se producen en los primeros días después de cada dosis, se debe de prestar especial atención a la recopilación de información sobre cualquier evento adverso que ocurra dentro de aproximadamente 5-7 días (más para vacunas vivas), en tanto que el registro de eventos posteriores, por ejemplo, hasta 14 días después, puede ser obtenido por contacto telefónico.
- c) El análisis de la posible relación causal entre los eventos adversos y el producto vacunal debe utilizar las categorías estandarizadas para la determinación de

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

causalidad de la OMS. Además, los eventos adversos tras la inmunización deben clasificarse de acuerdo a:

- 1) Debido a las características intrínsecas de la preparación de la vacuna y/o a la respuesta individual.
- 2) Debido a errores en la administración, incluyendo errores de dosificación.
- 3) Co-incidental, es decir, relacionado, pero no debido a la inmunización.

5.6. ADYUVANTES

- a) Los adyuvantes utilizados deben cumplir con los requisitos farmacopeicos, y que no causen toxicidad inaceptable.
- b) El efecto del adyuvante debe demostrarse en estudios preclínicos de inmunogenicidad.
- c) Si no existen datos toxicológicos para un nuevo adyuvante, primero se deben realizar estudios de toxicidad del adyuvante solo.

5.7. ADITIVOS (EXCIPIENTES Y CONSERVANTES)

Cuando se va a utilizar un nuevo aditivo, para el cual no existen datos toxicológicos, primero se deben realizar estudios de toxicidad del aditivo solo y documentar los resultados de acuerdo con las directrices para las nuevas entidades químicas.

5.8. FORMULACIÓN DE LA VACUNA Y DISPOSITIVO DE ADMINISTRACIÓN

El dispositivo de administración y la formulación de la vacuna probados en un estudio de seguridad animal deberían ser idénticos a los destinados a ser utilizados clínicamente.

5.9. VÍAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRACIÓN

Cuando se usa una formulación de vacuna administrada por rutas alternativas (por ejemplo, rutas intranasal, oral, intradérmica, rectal e intravaginal), se puede suponer que su potencia, inmunogenicidad relevante, tolerabilidad, toxicidad y seguridad a largo plazo pueden diferir de los productos administrados por vía parenteral. Por lo tanto, cuando se proponen diferentes rutas de administración, los estudios de seguridad no clínicos pueden tener que llevarse a cabo utilizando la formulación de la vacuna y/o adyuvante sólo en un modelo animal adecuado para abordar las preocupaciones específicas de seguridad asociadas con la administración de la vacuna por estas rutas.

6. DISPOSICIONES FINALES

- 6.1. Lo establecido en las disposiciones de la presente norma, se aplican, sin perjuicio de las exigencias establecidas en el Decreto Supremo N° 021-2017-SA y respetando principios éticos para el cuidado y manejo de animales en el laboratorio.
- 6.2. Lo establecido en las disposiciones de la presente norma, se complementan con la norma referida al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio en estudios preclínicos (BPL-PC) para la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos.

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- 6.3. Las autoridades encargadas realizarán, cuando corresponda, las inspecciones a las instalaciones involucradas en todas las etapas de obtención de la nueva vacuna, con el objetivo de determinar que la misma cuente con el nivel requerido de seguridad, calidad y eficacia.

7. RESPONSABILIDADES

- 7.1. El Ministerio de Salud, a través del INS y la ANM, son responsables de la difusión de la presente norma a nivel nacional, además de su implementación y cumplimiento, según corresponda.
- 7.2. Las personas naturales y jurídicas, públicas y privadas, nacionales y extranjeras, que realicen o estén vinculadas a la investigación preclínica y clínica con vacunas en el país deben de cumplir con lo dispuesto en la presente norma.

8. REFERENCIAS

1. Agencia Europea de Medicamentos (2003). Nota ICH para orientación sobre la planificación de las actividades de farmacovigilancia (CPMP/ICH/5716/03)
2. European Medicines Agency Guidance for Industry Orientación sobre la evaluación clínica de las vacunas, 26 de abril 2018 EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1
3. European Medicines Agency (1995). Nota de orientación sobre la buena gestión de los datos de seguridad clínica: Definiciones y normas para informes acelerados (CPMP/ICH/377/95)
4. Food and Drug Administration (2011). CFR, PARTE 58, Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios de Laboratorio No Clínicos.
5. Food and Drug Administration (2020). COVID-19, Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention, May 2020.
6. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (2002). ICH E 6 (R2) Guideline for Good Clinical Practice.
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (2000). ICH E11 Investigación clínica de medicamentos en población pediátrica.
8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (2019). ICH E9 Statistical Principles for Clinical Trials. (CPMP/ICH/363/96).
9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (2009). Tema ICH E7 Estudios en apoyo de poblaciones especiales: Geriatría (EMA/CHMP/ICH/604661/2009).
10. Manuel J. Jayo and F. Javier Cisneros (1996-EEUU). Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. Edición Mexicana auspiciada por la Academia Nacional De Medicina. 1999. Copyright National Academy Press, Washington, D.C.

NORMA TECNICA DE SALUD PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

11. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, et al. (2020) The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. PLOS Biology 18(7): e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
12. UNDP/World Bank/WHO (2000). Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), Handbook: Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66894/TDR_PRD_GLP_01.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
13. World Health Organization (2001). Orientación a las Autoridades Regulatoras Nacionales y a los fabricantes de vacunas sobre la evaluación clínica de las vacunas. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/publications/clinical_guidelines_ecbs_2001.pdf?ua=1
14. World Health Organization (2017). Annex 10, Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations. Disponible en: <https://bit.ly/2XlgyLX>
15. World Health Organization (2005). Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines WHO Technical Report Series No. 927, Annex 1. Disponible en: <https://bit.ly/2XnPrfh>
16. World Health Organization (2005). Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1
17. World Health Organization (2015). Technical Report Series No. 993, 2015-Annex 4 Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex4_Guidelines_changes_to_approved_vaccines_eng.pdf
18. World Health Organization (2013). Annex 2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_987_Annex2.pdf?ua=1
19. World Health Organization (2016). Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations. https://www.who.int/biologicals/Clinical_guidelines_27_January_2016.pdf?ua=1





Resolución Ministerial

Lima, 01... de SEPTIEMBRE... del 2020

Visto, el Expediente N° 20-060048-001, que contienen el Oficio N° 1313-2020-JEF-OPE/INS y el Informe N° 1441-2020-OEI-OGITT/INS del Instituto Nacional de Salud; y, el Informe N° 909-2020-OGAJ/MINSA de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, señalan que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo. La protección de la salud es de interés público, por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, asimismo, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley antes mencionada, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud;

Que, los numerales 1 y 9 del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, dispone como ámbito de competencia del Ministerio de Salud, la salud de las personas; y la investigación y tecnologías en salud;

Que, mediante el artículo 4 del citado Decreto Legislativo, se dispone que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, los literales b) y h) del artículo 5 del acotado Decreto Legislativo, modificado por el Decreto Legislativo N° 1504, Decreto Legislativo que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades, señalan que son funciones rectoras del Ministerio de Salud formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de promoción de la salud, vigilancia, prevención y control de las enfermedades, recuperación, rehabilitación en salud, tecnologías en salud y buenas prácticas en salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como, dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de la política nacional y políticas sectoriales de salud;



Que, el literal a) del numeral 136.1 del artículo 136 del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, señala que el Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Adscrito al Ministerio de Salud;

Que, el literal a) del artículo 6 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 001-2003-SA, establece como un objetivo estratégico institucional del Instituto Nacional de Salud, desarrollar investigaciones en salud para la prevención de riesgo, protección del daño, recuperación de la salud y rehabilitación de las capacidades de las personas;

Que, de acuerdo a lo señalado en los documentos del visto, el Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, propone la aprobación la Norma Técnica de Salud para la investigación y desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas, con la finalidad de contribuir a mantener los criterios de calidad, seguridad y eficacia de vacunas en investigación, destinadas a la prevención de enfermedades infecciosas, ya sea administrada antes de que ocurra la infección o para la profilaxis posterior a la exposición, garantizando así el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios;

Con el visado del Jefe del Instituto Nacional de Salud, de la Directora General de la Oficina General de Asesoría Jurídica, de la Secretaría General y del Viceministro de Salud Pública; y,

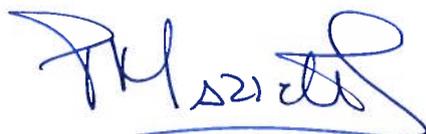
De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, modificado por la Ley N° 30895, Ley que fortalece la función rectora del Ministerio de Salud, y por el Decreto Legislativo N° 1504, Decreto Legislativo que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades; y, el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado mediante los Decretos Supremos N° 011-2017-SA y N° 032-2017-SA;

SE RESUELVE:

Artículo 1.- Aprobar la NTS N° **165** -MINS/2020/INS: Norma Técnica de Salud para la investigación y desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas, que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.

Artículo 2.- Encargar a la Oficina de Transparencia y Anticorrupción de la Secretaría General la publicación de la presente Resolución Ministerial y su Anexo en el portal institucional del Ministerio de Salud.

Regístrese, comuníquese y publíquese.



PILAR ELENA MAZZETTI SOLER
Ministra de Salud

