



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“APLICACIÓN DE LA LEGISLACIÓN NACIONAL EN LA EVALUACIÓN
DE ENSAYOS CLÍNICOS PARA AUTORIZACIÓN POR COFEPRIS”.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA

PRESENTA

ADRIANA GUADALUPE HERNÁNDEZ MENDOZA



CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. MX A MAYO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Definiciones.....	3
Objetivos.....	6
Introducción.....	7
Procedimiento.....	19
Resultados.....	20
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	38
Anexos.....	40

Definiciones:

Buenas prácticas clínicas, estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.

COFEPRIS, comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, Agencia Regulatoria de México.

Comité de Ética en Investigación, comité encargado de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético procedentes, para lo cual revisará los riesgos y los beneficios de la investigación, así como la carta del consentimiento informado del sujeto que será objeto de la investigación, entre otros elementos, para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación, así como dar seguimiento a dichas recomendaciones.

Comité de Investigación, comité que evalúa la calidad técnica y el mérito científico de la investigación propuesta, formulando la opinión correspondiente.

Comités evaluadores, Comité de Ética en Investigación, Comité de Investigación y Comité de Bioseguridad (cuando aplique).

CONBIOÉTICA, Comisión Nacional de Bioética encargada de emitir el registro a los Comités de Ética en Investigación

Consentimiento informado, documento escrito, signado por el investigador principal, el paciente o su familiar, tutor o representante legal y dos testigos, mediante el cual el sujeto de investigación acepta participar voluntariamente en una investigación y que le sea aplicada una maniobra experimental, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz sobre los riesgos y beneficios esperados. Deberá indicarse los nombres de los testigos, dirección y la relación que tienen con el sujeto de investigación.

Enmienda, cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o protocolo de investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del investigador principal o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación. Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o protocolo, carta de consentimiento informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronograma.

Estudio Clínico, cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.

Evento adverso, cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

ICH, es la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference of Armonization, ICH) integrada por Estados Unidos, Japón y Europa, encargada de la armonización de requisitos técnicos para Productos Farmacéuticos de uso humano.

Investigador principal, al profesional de la salud, a quien la Secretaría de Salud autoriza un proyecto o protocolo para la ejecución de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma y es responsable de conducir, coordinar y vigilar el desarrollo de dicha investigación.

Manual del investigador, compilación de los datos clínicos y no clínicos sobre el (los) producto(s) de investigación que es relevante para el estudio del (de los) producto(s) en investigación en seres humanos.

Patrocinador, Un individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/controlar y/o financiar un estudio clínico.

Proyecto o protocolo de investigación para la salud en seres humanos, al documento que describe la propuesta de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta Norma, integrado al menos por los capítulos de: planeación, programación, organización, consideraciones éticas y presupuestación; estructurado de manera metodológica y sistematizada en sus diferentes fases de trabajo, que se realizarán bajo la responsabilidad, conducción y supervisión de un investigador principal.

Objetivos:

Objetivo principal:

- Realizar un análisis sobre los requisitos que exige la regulación mexicana existente y COFEPRIS para la autorización de una investigación clínica.
- Determinar la importancia de la implementación de una investigación clínica en México.

Objetivos secundarios:

- Determinar porque es tan importante que México sea un país atractivo para la realización de estudios clínicos.
- Elaborar una propuesta con la información que debería plasmarse en guías públicas, con los requisitos que en la actualidad evalúa COFEPRIS para una solicitud de autorización investigación clínica.
- Dar a conocer el análisis de la información a fin de evitar posibles trabas en el proceso de autorización de un protocolo de investigación clínica.

Introducción

Investigación Clínica

En México se realiza investigación clínica en seres humanos, en nuestro país existen más de dos mil protocolos activos en esta materia, los cuales lo ubican en el puesto número 22 a nivel internacional, el 80% de esa investigación se realiza en la iniciativa privada mientras que el 20% restante se hace desde el gobierno.¹

Actualmente y de acuerdo con el ClinicalTrials.gov de los 285,128 protocolos de investigación clínica que ahora mismo se realizan en el mundo 3,149 (oncología, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, dolor e inflamación y enfermedades infecto-contagiosas), de estos protocolos las estadísticas de los protocolos conducidos en los países del continente americano son los siguientes:

País	Estudios	Estudios/100mil habitantes
Estados Unidos	115167	35.4
Chile	1390	7.7
Argentina	2458	5.6
Brasil	6558	3.1
Perú	932	2.9
México	3161	2.4
Colombia	1176	2.4
Uruguay	62	1.8
French Guiana	4	1.4
Ecuador	120	0.7
Suriname	3	0.5

Venezuela	166	0.5
Paaguay	32	0.5
Bolivia	50	0.5
Guyana	1	0.1

Tabla 1 Número de estudios realizados en países del continente Americano por cada 100 mil habitantes¹³.

Existen muchas definiciones de investigación clínica en México, la Norma oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Define como investigación clínica: Investigación para la salud en seres humanos, en la que el ser humano es el sujeto de investigación y que se desarrolla con el único propósito de realizar aportaciones científicas y tecnológicas, para obtener nuevos conocimientos en materia de salud⁴.

Por otra parte la FDA define la investigación clínica como un experimento en el que se administra un fármaco, a uno o más sujetos. A los efectos de los investigadores de nuevos medicamentos, un experimento para cualquier uso de un medicamento (si ya fue aprobado o aún no). Por ejemplo, un ensayo aleatorizado para evaluar un uso no autorizado de un medicamento comercializado legalmente, es una investigación clínica y puede requerir un investigador principal.⁶

La conferencia internacional de armonización (ICH por sus siglas en inglés) define una investigación clínica como: Cualquier investigación efectuada en seres humanos destinados a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros de un producto(s) en investigación, y/o de detectar las reacciones adversas a

un producto en investigación, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos de ensayos clínicos y estudios clínicos son sinónimos⁸.

La ICH a través de sus guías de eficacia (guías E) y en específico a través de la guía E6 “Good Clinical Practices”, establece los estándares de calidad para el diseño, la conducción y reporte de datos de protocolos de investigación que involucran seres humanos, lo que se considera como Buenas Prácticas Clínicas.

Importancia de la Investigación Clínica en México

Importancia de la Investigación Clínica en México

El comunicado de prensa que dio a conocer hasta entonces el presidente electo de México Enrique Peña Nieto el pasado 12 de enero de 2018, en el cual atestiguó la firma del convenio de Colaboración para impulsar el desarrollo de Protocolos de Investigación para la Salud, en el que participan diferentes actores tales como la COFEPRIS, El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Servicio de Administración Tributaria (SAT) la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) la Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM) y la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF), para atraer una inversión que podría pasar los 262 a 550 millones de dólares anuales, lo anterior permitirá aprovechar el potencial de más de 83 mil médicos, 459 investigadores, 155 mil enfermeras, 1,786 unidades médicas, así como los demás actores participantes en la realización de un ensayo clínico (como por ejemplo, la autoridad regulatoria, los empleos de los analistas regulatorios, y por supuesto los sujetos de investigación), lo anterior es una muestra de una de

las tantas razones por las que es importante realizar investigación clínica en México.

En el país durante el año 2018, ingresaron 248 solicitudes iniciales de protocolos para ser evaluadas por COFEPRIS, de las cuales

Área Terapéutica	Porcentaje
Gastroenterología	26.6
Endocrinología	25.0
Oncología	17.2
Cardiología	17.2
Otros	14.1

Tabla 2 Porcentaje de protocolos realizados por área terapéutica en el año 2018, de acuerdo a lo publicado por COFEPRIS¹⁴.

Legislación aplicable en Materia de Investigación para la Salud.

Tomando como referencia una pirámide jerárquica de la legislación aplicable en materia de investigación para salud en seres humanos en México (Ver Figura 1), se van a describir cada uno de los elementos normativos que se deben tomar en cuenta para la conducción de un protocolo de investigación.

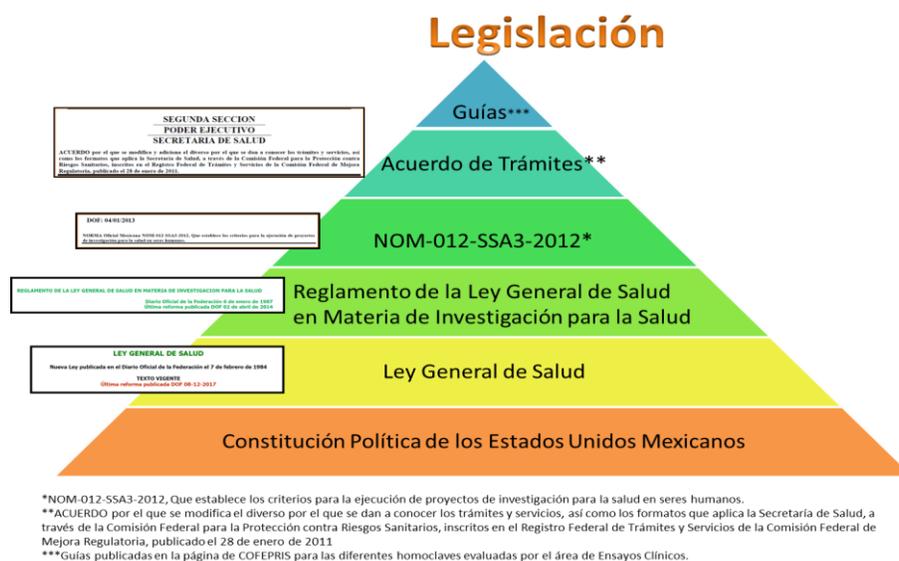


Figura 1 Pirámide de la legislación aplicable en México en materia de investigación clínica.

En la base de la pirámide se encuentra la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, en donde el artículo cuarto declara el derecho a la protección de la salud, quedando de la siguiente forma:

Artículo 4o. El varón y la mujer son iguales ante la ley. Esta protegerá la organización y el desarrollo de la familia.

...Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La Ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general, conforme a lo que dispone la fracción XVI del artículo 73 de esta Constitución...

Párrafo adicionado DOF 03-02-1983

A partir de este artículo se derivan los siguientes documentos, aplicables al tema, descritos a continuación.

En el segundo escalón se encuentra la Ley General de Salud, la cual contiene un título exclusivo que aborda el tema (Título Quinto, Investigación para la Salud), donde se establecen los lineamientos y principios básicos a los cuales debe sujetarse la investigación en materia de salud que involucre seres humanos o muestras biológicas derivadas de estos, de las atribuciones de autorización de la Secretaría de Salud, de las instituciones de salud, de los terceros autorizados, etc. Este título consta de 8 artículos, del 96 al 103. Como referencia se cita el artículo 100, donde se cita de manera general las bases para realizar una investigación.

Artículo 100.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases: I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo; III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.

De este título se deriva el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud (tercer escalón de la pirámide) el cual está conformado de nueve títulos, 132 artículos (más dos transitorios), donde se describen las fases en las que se dividen los protocolos de investigación clínica, los niveles de riesgo pertenecientes a las investigaciones en seres humanos, de las instituciones de salud, el investigador principal y su equipo de investigación, lo mínimo indispensable acerca de los Comités Evaluadores (Comités de Ética en Investigación, Comité de investigación y Comité de Bioseguridad), los requisitos que se deben cumplir para obtener la autorización de la Secretaría de Salud, para llevar a cabo un protocolo de investigación clínica, de la bioseguridad en las investigaciones, de las poblaciones de interés especial (mujeres embarazadas, personas mayores de edad, personas con discapacidad, etc.), del seguimiento de la investigación, medidas de seguridad, entre otras. Como referencia se citan los siguientes artículos que hacen referencia a la autorización que se debe obtener para conducir un protocolo

ARTÍCULO 62.- Los interesados en realizar las investigaciones a que se refiere este Título deberán obtener la autorización de la Secretaría. Al efecto, presentarán su solicitud por escrito anexando la siguiente documentación: I. Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo

de los riesgos involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto; II. Carta de aceptación del titular de la institución donde se efectuaría la investigación, así como del investigador principal responsable de la misma; III. Dictamen favorable de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación y, en su caso, de Bioseguridad; IV. Descripción de los recursos disponibles, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorios y gabinetes; V. Descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas; VI. Historial profesional del investigador principal, que incluya su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta; VII. Aquélla que compruebe la preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación; VIII. Aquélla con la que, en su caso, se acredite la información, señalada en los artículos 69 y 73 de este Reglamento, y IX. La demás que señalen las disposiciones jurídicas aplicables. Los interesados podrán presentar con su solicitud de autorización el dictamen emitido por un tercero autorizado para tal efecto por la Secretaría, el cual deberá contener el informe técnico sobre la seguridad y validez científica del protocolo de investigación correspondiente, de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables, mismo que será valorado por la Secretaría, a efecto de determinar si procede otorgar la autorización. En este supuesto, la Secretaría resolverá lo conducente, en un plazo de treinta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la presentación de la solicitud.

ARTICULO 73.- Toda investigación a la que se refiere a este Capítulo deberá contar con la autorización de la Secretaría. Al efecto, las instituciones deberán presentar la documentación que se indica en el artículo 62 de este Reglamento, además de la siguiente: I. Los fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales, en laboratorio, y II. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere.

El cuarto escalón de la pirámide es la “NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos”, la cual consta de 16 numerales, la norma es todavía más específica, sobre los requisitos con los que debe contar un protocolo

de investigación, que los elementos descritos anteriormente, este documento abarca definiciones tales como, protocolo de investigación, patrocinador enmienda, sujeto de investigación, etc., facultades de la Secretaría de Salud, de la institución donde se llevara a cabo la investigación, obligaciones de un patrocinador, responsabilidades del investigador principal como seguimiento e informes a realizar, y los puntos a cumplir en el momento de la conclusión del protocolo. Para referencia se cita el numeral 4.20, con la definición de un proyecto de investigación.

4.20 Proyecto o protocolo de investigación para la salud en seres humanos, al documento que describe la propuesta de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, integrado al menos por los capítulos de: planeación, programación, organización y presupuestación; estructurado de manera metodológica y sistematizada en sus diferentes fases de trabajo, que se realizarán bajo la responsabilidad, conducción y supervisión de un investigador principal.

En el documento “ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Nacional de Mejora Regulatoria CONAMER, publicado el 28 de enero de 2011”, se encuentran descritas y bien caracterizadas todas las homoclaves ingresadas ante la COFEPRIS para las diferentes áreas técnicas que la conforman. Al el área de Ensayos Clínicos le compete atender cuatro tipos de homoclaves que ingresan a través del Centro Integral de Servicios, y son las siguientes:

COFEPRIS-04-010-A Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos. Modalidad A.- Medicamentos, Biológicos y Biotecnológicos.

COFEPRIS-04-010-C Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos. Modalidad C.- Nuevos Recursos (estudio de materiales, injertos, trasplantes, prótesis, procedimientos físicos, químicos y quirúrgicos) y otros métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación que se realicen en seres humanos o en sus productos biológicos, excepto los farmacológicos.

COFEPRIS-04-010-D Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos. Modalidad D.- Investigación sin Riesgo. (Estudios observacionales que emplean técnicas, métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los sujetos de investigación).

COFEPRIS-09-012 Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación.

El último escalón de la pirámide son las guías de sometimiento de trámites publicadas en la página de COFEPRIS, las cuales tienen como objetivo describir los requisitos que deberá cumplir el paquete regulatorio que ingresa el usuario para solicitar la autorización de un protocolo de investigación clínica con la finalidad de homologar los sometimientos. Al día de hoy se encuentran publicadas diez guías de sometimiento, tres de ellas para el sometimiento de autorización de la conducción inicial de un protocolo de investigación, en sus tres diferentes modalidades 04-010-A, 04-010-C y 04-010-D. Cinco de ellas para el sometimiento de un dossier de enmiendas en los subtipos existentes (enmiendas a los documentos previamente autorizados, inclusión de centro, modificación al oficio de autorización, cambio de comités evaluadores, razón social del centro o cambio de patrocinador y enmienda de seguridad). La última de ellas para el sometimiento de

informes parciales, anuales y finales. Estas guías son elaboradas por el área de ensayos clínicos para facilitar el sometimiento de cualquier trámite ingresado al área de ensayos clínicos de la COFEPRIS a través del Centro integral de Servicios y obtener una respuesta favorable.

Autoridad Reguladora en México

La autoridad regulatoria para nuestro país en materia de investigación clínica en seres humano es la Secretaria de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), que es un órgano desconcentrado que depende de la secretaria de salud, la cual se encarga de revisar y autorizar el inicio de un protocolo de investigación clínica y el seguimiento hasta su conclusión.

La COFEPRIS cuenta con una unidad administrativa denominada Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), misma que se encarga de autorizar actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o de rehabilitación.

La CAS a través del Área Técnica de Evaluación de Protocolos de Investigación en Seres Humanos, se encarga de registrar, evaluar y emitir el dictamen correspondiente respecto a la información de la "solicitud de autorización de protocolos de investigación en seres humanos", sometida por los usuarios (industria farmacéutica, organizaciones de investigación por contrato, instituciones de salud, investigadores independientes, etc.)⁹

Generalidades para la conducción de una investigación clínica

Las generalidades con las que se deben contar para la conducción de un estudio clínico son las siguientes:

- Documentos del estudio: los documentos principales con los que debe contar un proyecto de investigación y que son susceptibles de enmiendas son: protocolo, consentimiento informado y manual del investigador.
- Comités Evaluadores: los protocolos que pretendan realizarse en seres humanos en México, deberán contar con una evaluación y aprobación de un Comité de Ética en Investigación, un Comité de Investigación y cuando aplique un Comité de Bioseguridad (RLGSMIS: TITULO CUARTO, De la Bioseguridad de las Investigaciones).
- Centro de investigación: un centro donde se realizarán los procedimientos descritos en el documento de protocolo, este centro deberá contar con la infraestructura necesaria para la conducción correcta del estudio y la atención necesaria en caso de alguna urgencia médica derivada de un evento adverso (en caso no contar con la capacidad requerida para la atención médica de urgencias, podrá celebrar un convenio con un hospital de mayor capacidad resolutive, donde se establezca que se atenderán las urgencias suscitadas de la conducción del estudio, sin costo alguno para el sujeto de investigación).
- Investigador Principal: los protocolos de investigación deben conducirse bajo la responsabilidad de un investigador principal, quien deberá contar con la preparación profesional y experiencia necesaria, según la naturaleza

del protocolo (oncología, pediatría, neurología, etc.), para tratar de probar algún objetivo clínico que no puede ser demostrado de otra forma.

- Equipo de investigación: profesional médico, paramédico, de apoyo al investigador principal para la conducción del protocolo.

Con base en estas generalidades y la normatividad vigente en el tema la COFEPRIS evalúa los requisitos mínimos necesarios que deben cumplirse para la conducción de un protocolo de investigación en población mexicana, con el objetivo de proteger a los sujetos de investigación de cualquier riesgo.

Procedimiento

Para realizar este trabajo se realizó una investigación retrospectiva sobre el marco regulatorio nacional existente en materia de investigación clínica en seres humanos, de donde se obtuvo lo siguiente:

1. Un análisis sobre los requerimientos solicitados por la autoridad regulatoria COFEPRIS, para la autorización de la conducción de una investigación clínica, basándose en este análisis se obtuvieron cuadros con información que se podría plasmar en guías públicas para el sometimiento de solicitudes que ingresan a la COFEPRIS.
2. Cuadros con información de los requisitos y las características de los mismos que podrían plasmarse en guías públicas.

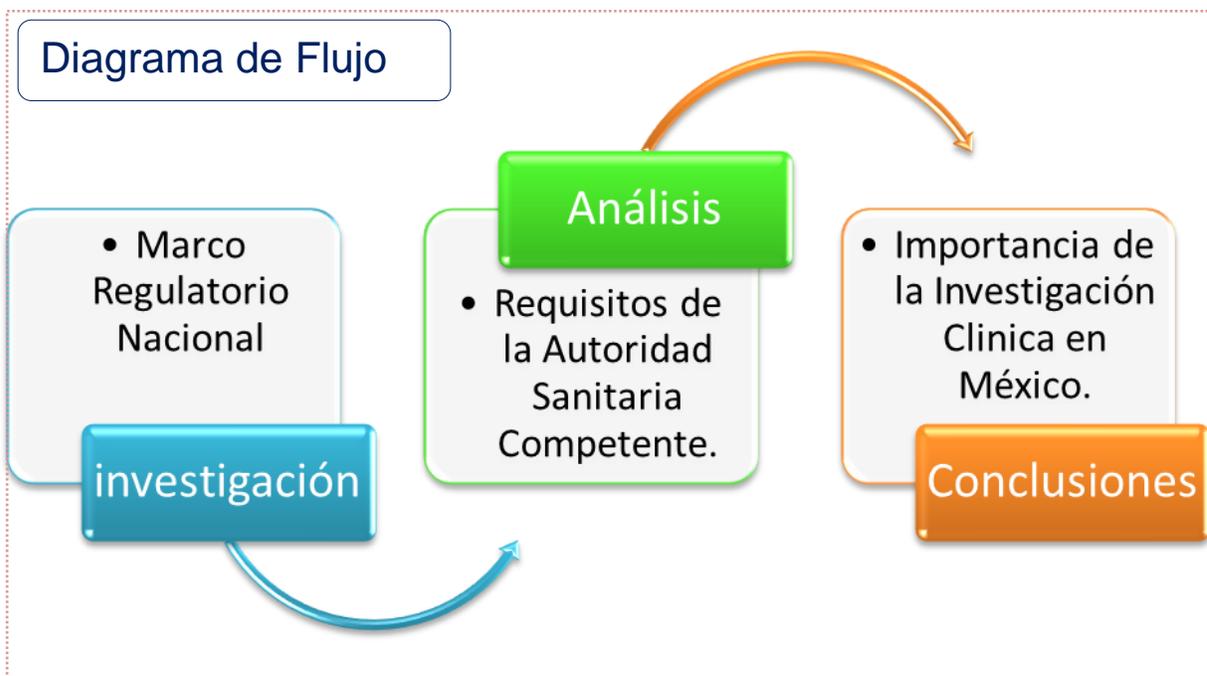


Figura 2 Diagrama de flujo del procedimiento del trabajo realizado.

Resultados

La evaluación que realiza la COFEPRIS se basa en los principios técnicos científicos y documentales que permitan verificar que el protocolo cumpla con lo descrito en la legislación aplicable, y la esencia principal de un protocolo, proporcionar nuevos y novedosos tratamientos para los sujetos de investigación participantes, sobre padecimientos de los cuales aún no exista un tratamiento adecuado disponible, enfermedades raras, sujetos a que fallaron al tratamiento de primera línea, etc., salvaguardando siempre su integridad.

1. Evaluación de trámites ingresados al área de Ensayos Clínicos:

Para solicitar la autorización de un proyecto de investigación clínica ante la COFEPRIS, el usuario o promovente deberá armar un expediente donde se incluyan todas las generalidades descritas anteriormente. Una vez que se cuenta con toda la información correspondiente al expediente, este dossier se ingresa ante la COFEPRIS, con un formato de autorización de certificados y visitas (ver anexo1), la documentación legal que acredite la personalidad del usuario o promovente, y el comprobante del pago de derechos por la realización del trámite ante la dependencia del gobierno (el monto vigente del pago de derechos se encuentra establecido en la página de internet de la Comisión Nacional de Mejora Regulatoria).

A continuación se presenta un diagrama con los pasos a seguir para la presentación de la información a la COFEPRIS:

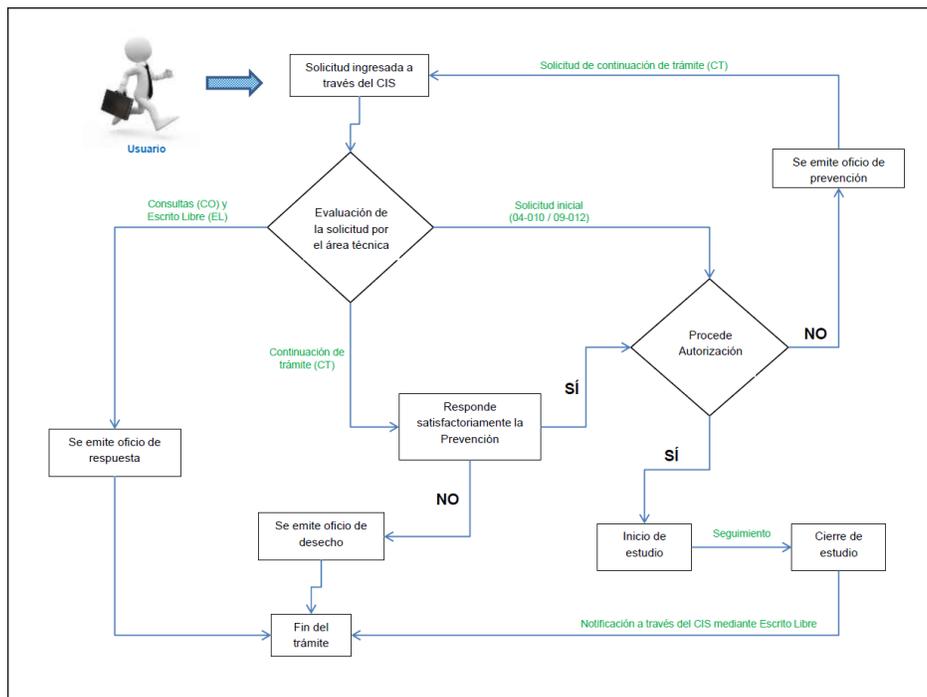


Figura 3 Cronograma a de paso a seguir para solicitar autorización de un protocolo de investigación en seres humanos, a través de la COFEPRIS⁹.

Después de describir las generalidades, ahora se describirán los criterios técnicos y administrativos que la COFEPRIS deberá evaluar según la homoclave correspondiente ingresada al área de ensayos clínicos.

Tabla 3 Requisitos generales para todas las homoclaves.

REQUISITO	OBSERVACIONES
Formato de autorizaciones certificados y visitas	Ver anexo 1. Llenar el rubro 7 del formato de autorizaciones certificados y visitas
Pago de derechos	Monto actualizado.
Escrito libre de solicitud	Donde se deberá especificar datos del proyecto de investigación (título y número de protocolo), datos del promovente, documentos de los cuales se requiere autorización, documentos que incluye el paquete de sometimiento y demás información que sirva al dictaminador para emitir una resolución favorable.

HOMOCLAVE 04-010 A, C Y D

Tabla 4 Requisitos para la evaluación de la solicitud de autorización inicial de un protocolo de investigación.

REQUISITO	OBSERVACIONES
Carta de delegación de responsabilidades del Patrocinador del estudio	En esta carta deberá estar declarada la responsabilidad del patrocinador en la conducción del protocolo, además deberá describir las actividades y los actores involucrados que realizarán dichas actividades para la conducción del protocolo, tales como: sometimiento ante la autoridad regulatoria, importaciones, apertura del sitio, CRO'S que participan, etc.
Carta de descripción de recursos materiales y humanos que serán designados para el protocolo de investigación	Deberá contar con la descripción de recursos humanos y materiales que serán destinados para la conducción del estudio, tales como: un investigador principal (características del investigador), número de investigadores asociados, coordinadores de estudio, equipos de laboratorio, tipo de consultorio donde se llevará a cabo la investigación, etc.
Carta del fondo financiero que será designado al protocolo.	Deberá contar con una póliza de seguro, la cual cubra al sujeto que participa en el protocolo de investigación, en caso de una lesión o daño causados por el medicamento del estudio o los procedimientos del protocolo de investigación que pudieran resultar en una indemnización.
Carta de seguimiento del conducción del protocolo de investigación o plan de monitoreo.	El patrocinador deberá aceptar la responsabilidad del seguimiento de la conducción del protocolo, estableciendo un plan de seguimiento o monitoreo continuo, donde se describan las visitas programadas, que hacer en caso de una desviación al protocolo, captura y procesamiento de datos, etc.
Protocolo de investigación	Es el documento más importante dentro de la investigación, ya que aquí, se debe contemplar toda la conducción de dicho proyecto, deberá contener como mínimo un análisis objetivo y completo de los riesgos involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto.
Manual del investigador	En este documento se deben incluir los antecedentes preclínicos y clínicos, que dan las pautas para utilizar el tratamiento propuesto en el protocolo.
Consentimientos informado y/o asentimiento	Este es el documento más importante para el sujeto de investigación, donde están descritos todos los procedimientos a realizar, los beneficios y los riesgos esperados, la confidencialidad de su información, etc.; este deberá estar personalizado para cada centro de investigación participante, y contará con los siguientes requisitos (12 elementos tomados del artículo 21 del RLGSMIS): <ul style="list-style-type: none">• Justificación y objetivos de la investigación.• Procedimientos que se usaran y su propósito, identificando los procedimientos

	<p>experimentales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molestias o riesgos esperados. • Beneficios que puedan obtenerse. • Procedimientos alternativos para el sujeto. • Garantía de recibir respuesta aclaración o aclaración a cualquier pregunta o duda sobre la investigación y el tratamiento del sujeto. • Libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que se creen prejuicios para su cuidado y tratamiento. • Seguridad de que no se identificará al sujeto y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad. • Compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque está pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando. • Disponibilidad de tratamiento médico e indemnización a a que leglmente tendría derecho
Descripción de insumos a importar	Esta carta deberá incluir la información del número de centros participantes y el número de sujetos de investigación que participaran en el protocolo para México, la presentación, descripción y la cantidad de los insumos que se deberán importar y/o utilizarán para la conducción del estudio.
Registro de los Comités Evaluadores	Los Comités evaluadores cuentan con una dependencia la cual los regula y se encarga de otorgar los registros correspondientes para el buen funcionamiento de dichos comités, por una parte la CONBIOÉTICA otorga el registro al Comité de Ética e Investigación y la COFEPRIS al Comité de Investigación y comité de Bioseguridad, dichos registros deberán estar vigentes, sin enmendaduras ni tachaduras.
Dictamen favorable de los Comités Evaluadores	<p>Cada comité deberá remitir un dictamen favorable, aprobando los documentos que serán utilizados en la investigación (protocolo, manual del investigador, consentimiento informado y materiales para los pacientes –tarjetas de identificación, diarios de registros, etc.-), este dictamen deberá contener como mínimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papel membretado del Comité Evaluador. • Fecha del dictamen • Razón social y dirección del centro de investigación. • Nombre del investigador principal • Título y número de protocolo • Nombre completo, versión y fecha de los documentos aprobados. • Conclusión del dictamen “APROBADO, condicionado, denegado” • Firma del presidente del Comité o en su defecto el Vocal secretario

Carta de seguimiento del protocolo de investigación por parte de los Comités Evaluadores	Los comités deberán remitir una carta donde se comprometan a dar seguimiento durante el tiempo que dure el proyecto de investigación.
Licencia Sanitaria o Aviso de funcionamiento del centro donde se conducirá investigación	Toda institución donde se pretenda realizar un protocolo de investigación deberá contar con un aviso de funcionamiento y/o una autorización de funcionamiento (licencia sanitaria), emitida por la Secretaría de Salud.
Carta del titular del centro de investigación autorizando que se lleve a cabo la investigación.	Carta firmada por el titular de la institución (centro de investigación), donde se autorice la conducción del protocolo, la carta debe tener como mínimo: <ul style="list-style-type: none"> • Título y número de protocolo. • Nombre del investigador principal. • Dirección del centro de investigación. • Apego a las buenas prácticas clínicas.
Carta de descripción de recursos con los que cuenta el centro	Carta donde se expresa la descripción de recursos (humanos y materiales) con los que cuenta el centro de investigación para la conducción del protocolo, esta carta deberá especificar título y número de protocolo.
Convenio de la institución donde se atenderán las urgencias médicas (Cuando Aplique)	En caso de que el centro de investigación, cuente únicamente con aviso de funcionamiento, deberá celebrar un convenio con alguna institución que cuente con una capacidad resolutoria mayor (hospital), en caso de cualquier evento adverso que surja derivado de la conducción del protocolo. Este convenio deberá establecer los costos, vigencia, demás cláusulas que sean aplicables para asegurar que el hospital brindara la atención médica correspondiente sin costo alguno al sujeto de investigación. En los casos donde el centro de investigación cuente con licencia sanitaria, no es necesario celebrar ningún convenio, si las urgencias se atenderán en la misma institución.
Autorización de funcionamiento donde se atenderán las urgencias médicas (Cuando aplique)	La unidad de atención a urgencias médicas, deberá contar forzosamente con una licencia sanitaria, en donde se especifique que el giro del establecimiento es un hospital (hospital privado, actos quirúrgicos y obstétricos, etc.).
Carta de descripción de recursos con los que cuenta el centro de Atención a urgencias médicas	Carta donde se expresa la descripción de recursos (humanos y materiales) con los que cuenta el centro de atención a urgencias médicas para tender cualquier urgencia derivada de la conducción del protocolo, esta carta deberá especificar título y número de protocolo.
Carta de aceptación de la conducción del protocolo, confidencialidad apego la legislación nacional e internacional.	El investigador principal deberá elaborar una carta donde acepte conducir el protocolo de investigación bajo la regulación nacional, en apego a las buenas prácticas clínicas, con el compromiso de reportar cualquier evento adverso ocurrido y con estricta confidencialidad y sin ningún conflicto de interés. La carta deberá especificar el título y número de protocolo.
Curriculum vitae abreviado con la	El curriculum deberá incluir la preparación académica y los aspectos más relevantes

experiencia para la conducción del protocolo	respecto a la trayectoria del investigador principal, incluyendo especialidades acorde al tipo de investigación que se está realizando, experiencia en investigación clínica y cursos en buenas prácticas clínicas.
Documento legal que avale la profesión del investigador.	Copia simple de la (s) cedula (s) emitidas por la autoridad competente que avalen la preparación profesional del investigador, así como las constancias relevantes que avalen la experiencia y entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.
Curriculum Vitae de del equipo de investigación de todos los integrantes que participaran en la conducción de la investigación.	Deberán incluir el curriculum de cada integrante que participe en la conducción del protocolo, con la información más relevante acorde con las funciones que serán delegadas, por parte del investigador, dentro del protocolo de investigación.
Documento legal que avale la profesión del equipo de investigación.	Copia simple de la (s) cedula (s) emitidas por la autoridad competente que avalen la preparación profesional de los integrantes del equipo de investigación, así como las constancias que avalen la experiencia y entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.
Carta de delegación de responsabilidades firmad por cada integrante del equipo y el investigador principal.	Carta donde se describan todas las actividades que se llevarán a cabo para la conducción del protocolo, tales como: obtención de consentimiento, administración del tratamiento, toma de muestras, resguardo de los insumos, actividades regulatorias, etc. La carta deberá estar firmada por cada integrante aceptando la responsabilidad de la actividad delegada. Deberá incluir el título y numero de protocolo.
Aseguramiento de las Buenas prácticas de fabricación.	Debe describir con amplitud los elementos y condiciones que permitan evaluar la garantía de que el medicamento fue realizado de acurdo a las Buenas Prácticas de Fabricación, donde se describan entre otras cosas, los estudios de estabilidad realizados para el producto en investigación.

HOMOCLAVE 09-012-X

Todas las enmiendas realizadas al protocolo de investigación deberán ingresarse como un trámite por separado para obtener una nueva autorización mediante la homoclave 09-012-X. Una enmienda se define como: “cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o protocolo de investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del investigador principal o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación. Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o protocolo, carta de consentimiento

informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronograma”⁵

Tomando como referencia las guías publicadas en la página de COFEPRIS, los trámites ingresados con esta homoclave se subdivide en 5 tipos:

- Inclusión de nuevo centro de investigación.
- Enmienda a documentos previamente autorizados.
- Cambio de centro donde se realiza la investigación, comités evaluadores e investigador principal.
- Modificación de oficio de autorización inicial.
- Enmienda de seguridad.

Inclusión de nuevo centro de investigación.

El objetivo de una inclusión de centro, es obtener la autorización de tantos centros como sean necesarios para llevar a cabo la conducción del estudio y cumplir con el objetivo de reclutamiento de pacientes establecido por el patrocinador para la participación de México, los puntos a evaluar son los siguientes:

Tabla 5 Requisitos para la evaluación de una inclusión de centro

REQUISITO	OBSERVACIONES
Consentimientos informado y/o asentimiento	Este documento debe contar con todos los puntos descritos en la tabla 1 y debe estar personalizado para el centro que se dese incluir.
Registro de los Comités Evaluadores	Cada Comité evaluador tiene una entidad regulatoria, la cual se encarga de otorgar los registros correspondientes para el buen funcionamiento de dichos comités, por una parte la CONBIÉTICA otorga el registro al Comité de Ética e Investigación y la COFEPRIS al Comité de Investigación, dichos registros deberán estar vigentes, sin enmendaduras ni tachaduras.
Dictamen favorable de los Comités Evaluadores	Cada comité deberá remitir un dictamen favorable, aprobando los documentos que serán utilizados en la investigación (protocolo, manual del investigador, consentimiento informado y materiales para los pacientes –tarjetas de identificación, diarios de registros,

	<p>etc.-), este dictamen deberá contener como mínimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papel membretado del Comité Evaluador. • Fecha del dictamen • Razón social y dirección del centro de investigación. • Nombre del investigador principal • Título y número de protocolo • Nombre completo, versión y fecha de los documentos aprobados. • Conclusión del dictamen "APROBADO, condicionado, denegado" • Firma del Presidente del Comité o en su defecto el Vocal secretario
Carta de seguimiento del protocolo de investigación por parte de los Comités Evaluadores	Los comités deberán remitir una carta donde se comprometan a dar seguimiento durante el tiempo que dure el proyecto de investigación.
Licencia Sanitaria o Aviso de funcionamiento del centro donde se conducirá investigación	Toda institución donde se pretenda realizar un protocolo de investigación deberá contar con un aviso de funcionamiento y/o una autorización de funcionamiento (licencia sanitaria), emitida por la Secretaría de Salud.
Carta del titular del centro de investigación autorizando que se lleve a cabo la investigación en el centro.	Carta firmada por el titular de la institución, donde se autorice la conducción del protocolo, la carta debe tener como mínimo: <ul style="list-style-type: none"> • Título y número de protocolo. • Nombre del investigador principal. • Dirección del centro de investigación. • Apego a las buenas prácticas clínicas.
Carta de descripción de recursos con los que cuenta el centro	Carta donde se expresa la descripción de recursos (humanos y materiales) con los que cuenta el centro de investigación para la conducción del protocolo, esta carta deberá especificar título y número de protocolo.
Convenio de la institución donde se atenderán las urgencias médicas (Cuando Aplique)	<p>En caso de que el centro de investigación, cuente únicamente con aviso de funcionamiento, deberá celebrar un convenio con alguna institución que cuente con una capacidad resolutive mayor (hospital), en caso de cualquier evento adverso que suja derivado de la conducción del protocolo. Este convenio deberá establecer los costos, vigencia, demás cláusulas que sean aplicables para asegurar que el hospital brindara la atención médica correspondiente sin costo alguno al sujeto de investigación.</p> <p>En los casos donde el centro de investigación cuente con licencia sanitaria, no es necesario celebrar ningún convenio, si las urgencias se atenderán en la misma institución.</p>
Autorización de funcionamiento donde se atenderán las urgencias médicas (Cuando aplique)	La unidad de atención a urgencias médicas, deberá contar forzosamente con una licencia sanitaria, en donde se especifique que el giro del establecimiento es un hospital (hospital privado, actos quirúrgicos y obstétricos, etc.).

Carta de descripción de recursos con los que cuenta el centro de Atención a urgencias médicas	Carta donde se expresa la descripción de recursos (humanos y materiales) con los que cuenta el centro de atención a urgencias médicas para tender cualquier urgencia derivada de la conducción del protocolo, esta carta deberá especificar título y número de protocolo.
Carta de aceptación de la conducción del protocolo, confidencialidad apego a la legislación nacional e internacional.	El investigador principal deberá elaborar una carta donde acepte conducir el protocolo de investigación bajo la regulación nacional, apego a las buenas prácticas clínicas, y con estricta confidencialidad y sin ningún conflicto de interés. La carta deberá especificar el título y número de protocolo.
Curriculum vitae abreviado con la experiencia para la conducción del protocolo	El curriculum deberá incluir la preparación académica y los aspectos más relevantes respecto a la trayectoria del investigador principal, incluyendo especialidades acorde al tipo de investigación que se está realizando, experiencia en investigación clínica y cursos en buenas prácticas clínicas.
Documento legal que avale la profesión del investigador.	Copia simple de la (s) cedula (s) emitidas por la autoridad competente que avalen la preparación profesional del investigador, así como las constancias relevantes que avalen la experiencia y entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.
Curriculum Vitae de del equipo de investigación de todos los integrantes del equipo que participara en la conducción de la investigación.	Deberán incluir el curriculum de cada integrante que participe en la conducción del protocolo, con la información más relevante acorde con las funciones que serán delegadas, por parte del investigador, dentro del protocolo de investigación.
Documento legal que avale la profesión del equipo de investigación.	Copia simple de la (s) cedula (s) emitidas por la autoridad competente que avalen la preparación profesional de los integrantes del equipo de investigación, así como las constancias que avalen la experiencia y entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas.
Carta de delegación de responsabilidades firmad por cada integrante del equipo y el investigador principal.	Carta donde se describan todas las actividades que se llevarán a cabo para la conducción del protocolo, tales como: obtención de consentimiento, administración del tratamiento, toma de muestras, resguardo de los insumos, actividades regulatorias, etc. La carta deberá estar firmada por cada integrante aceptando la responsabilidad de la actividad delegada. Deberá incluir el título y numero de protocolo.

➤ **Enmienda a documentos previamente autorizados.**

Para la evaluación de una enmienda a cualquier documento previamente autorizado (protocolo, manual del investigador y/o consentimiento (s) informado (s)), a continuación se enlistan los requisitos a cumplir para obtener la autorización a una enmienda generada.

Tabla 6 Requisitos para la evaluación de una enmienda a documentos previamente autorizados.

REQUISITO	OBSERVACIONES
Oficio de autorización de versiones previas	Copias de los oficios de: autorización de la conducción del protocolo, autorización de inclusión de centro, autorización de la versión previa del documento enmendado.
Nueva versión del documento que se generó por la enmienda.	Los documentos susceptibles a enmendar son los siguientes: protocolo, manual del investigador y consentimientos informados. Estos documentos deberán contar con las características descritas en la tabla 1.
Control de cambios	Este documento deberá contener a detalle los cambios realizados de la versión previa autorizada a la versión actual, de la cual solicitan autorización.
Dictamen favorable de los Comités Evaluadores	Dictamen favorable aprobando las nuevas versiones generadas, este dictamen deberá contener como mínimo: <ul style="list-style-type: none"> • Papel membretado del Comité Evaluador. • Fecha del dictamen • Razón social y dirección del centro de investigación. • Nombre del investigador principal • Título y número de protocolo • Nombre completo, versión y fecha de los documentos aprobados. • Conclusión del dictamen “aprobado, condicionado, denegado” • Firma del presidente del Comité o en su defecto el Vocal secretario

➤ **Cambio de centro donde se realiza la investigación, comités evaluadores e investigador principal.**

Algunas veces por trámites administrativos o de logística el investigador autorizado no puede continuar con la conducción del protocolo o se cambian las instalaciones del centro de investigación, denominación de este, etc, o en algunas ocasiones se realizan cambios de los Comités Evaluadores, para estos cambios se evalúan los siguientes requisitos:

Tabla 1 requisitos para la evaluación de una enmienda donde se realiza cambio de centro de investigación, cambio de comités evaluadores, o cambio de investigador principal.

Tabla 7 Requisitos para la evaluación de una enmienda por cambio de centro donde se realiza la investigación, comités evaluadores e investigador principal

REQUISITOS	OBSERVACIONES
1) Oficio de autorización de versiones previas	Copias de los oficios de: autorización de la conducción del protocolo y/o autorización de inclusión de centro.
2) Nueva versión del documento que se generó por la enmienda.	Cuando existe algún cambio descrito arriba, generalmente, el único documento susceptible a cambios es el consentimiento informado, en virtud de que este documento es personalizado para cada centro donde se realizará la investigación.
3) Control de cambios	<p>Los cambios que surgen debido a la enmienda arriba descrita serían:</p> <p><u>Para cambio de centro de investigación:</u> razón social y dirección.</p> <p><u>Para cambio de Investigador:</u> datos del investigador principal (como nombre, número de contacto, entre otros que el patrocinador agregó inicialmente).</p> <p><u>Para cambio de Comité:</u> la razón social y dirección, nombre del presidente, etc.</p>
Cambio de Centro de Investigación	<p>Además del 1), 2) y 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autorización de funcionamiento (aviso de funcionamiento o licencia sanitaria) del nuevo centro de investigación o en su caso con los datos actualizados. • Dictamen favorable, aprobando el documento enmendado y dándose por enterados del cambio realizado. • Carta de autorización del titular del centro de investigación, autorizando la conducción del protocolo. • Convenio con la institución para la atención de urgencias médicas, que incluya la información actualizada del nuevo centro de investigación.
Cambio de Investigador Principal	<p>Además del 1), 2) y 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dictamen favorable, aprobando el documento enmendado y dándose por enterados del cambio realizado. • Carta de autorización del nuevo investigador para la conducción del protocolo, firmada por el titular del centro de investigación. • Carta de aceptación, confidencialidad y compromiso de reporte de sospechas de reacciones y eventos adversos firmada por el nuevo investigador. • Curriculum vitae abreviado con la experiencia para la conducción del protocolo • Documento legal que avale la profesión del investigador. • Curriculum Vitae de del equipo de investigación de todos los integrantes del equipo que participara en la conducción de la investigación. • Documento legal que avale la profesión del equipo de investigación. • Carta de delegación de responsabilidades firmada por cada integrante del equipo y el nuevo investigador.

Cambio de Comité (s) Evaluador (es)	<p>Además del 1), 2) y 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Copia simple del registro del nuevo comité evaluador emitido por la autoridad competente (COFEPRIS o CONBIOETICA). • Carta del comité anterior donde se indique la renuncia y se presente el estatus del reclutamiento y estatus del estudio a la fecha actual. • Dictamen favorable del nuevo comité aprobando todos los documentos del estudio (protocolo, manual del investigador, consentimientos y materiales para los sujetos; versiones más actuales que utiliza el centro de investigación participante). • Carta del nuevo comité donde se indique la aceptación del seguimiento del estudio. • Carta expresa de no conflicto de intereses y confidencialidad, firmada por cada uno de los miembros externos al nuevo comité evaluador (cuando aplique) • Carta de no voto emitida por los miembros del nuevo comité evaluador, en el caso de que sean parte del equipo de investigación.
-------------------------------------	--

➤ **Modificación del oficio de autorización inicial.**

La modificación al oficio hace referencia a cualquier cambio de tipo administrativo que no altere el protocolo o proyecto de investigación, como son: cambio de domicilio, razón social del promovente, entre otros.

Tabla 8 requisitos a evaluar en un trámite de modificación al oficio de autorización inicial.

REQUISITO	OBSERVACIONES
Oficio de autorización inicial	Oficio en original con firma autógrafa de la autorización de la conducción del protocolo, autorización de inclusión de centro o autorización de la enmienda, del cual solicitan modificación (únicamente se acepta un oficio por trámite).
Documento(s) que legalmente acredite(n) la información actualizada del promovente o en su caso del nuevo promovente.	Licencia sanitaria, aviso de funcionamiento, acta constitutiva, RFC u otro documento que avale la personalidad legal del nuevo promovente.
Para el caso de nuevos promovente	<p>Carta expresa del patrocinador anterior donde este descrita la sesión de derechos y responsabilidades al nuevo promovente.</p> <p>Carta de aceptación del cargo por la persona facultada para ello o por su representante</p>

	legal.
Carta expresa en la que se notifique al comité de ética en investigación, investigación y/o Bioseguridad (cuando aplique) el cambio de titularidad del promovente.	Esta carta deberá incluir lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> • Motivo del cambio. • Razón social del nuevo promovente. • Estatus del estudio. • Otros que avalen la modificación.

➤ **Enmienda de seguridad.**

Tomando como referencia a la NOM-012, en numeral 10.3 donde se cita lo siguiente: "...En los casos en que se encuentre en peligro la vida de los sujetos de investigación, las enmiendas podrán ser aplicadas de inmediato, previa aprobación del Comité de Ética en la Investigación y posteriormente con la autorización de la Secretaría, de todo lo cual, deberá quedar constancia documental"⁵ nace la necesidad de especificar los requisitos para la evaluación de estos trámites, los cuales son descritos a continuación:

Tabla 9 Requisitos a evaluar en caso de una enmienda de seguridad.

REQUISITO	OBSERVACIONES
Oficio de autorización de versiones previas	Copias de los oficios de: autorización de la conducción del protocolo, autorización de inclusión de centro, autorización de la versión previa del documento enmendado.
Nueva versión del documento que se generó por la enmienda.	Los documentos susceptibles a enmendar son los siguientes: protocolo, manual del investigador y consentimientos informados. Estos documentos deberán contar con las características descritos en la tabla 1.
Documento que garantice que la enmienda generada se trata de una enmienda de seguridad	Este documento deberá incluir como mínimo: <ul style="list-style-type: none"> • Una descripción detallada de las razones o causas del riesgo/daño a la salud del sujeto participante en la investigación. • Fecha de implementación de la Enmienda de Seguridad en el centro de investigación. • Fecha de Notificación y Resolución por parte de los Comités Evaluadores. • Información sobre si la enmienda fue sometida a ésta COFEPRIS antes de cumplir 30 días hábiles después de la implementación. • Información de elaboración y ejecución de un plan para eliminar el riesgo al

	<p>sujeto en investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Información si el evento adverso se trató de una manifestación clínica o alteración de un resultado de laboratorio • Especificación sobre la dosis, lote, fecha de caducidad, denominación genérica y vía de administración del producto en investigación. • Procedimiento para la apertura del ciego en caso de que aplique. • Inicio y término el tratamiento con el producto en investigación. • Cuando aplique, información sobre si se suspendió-reanudo el tratamiento y desapareció-reincidió el evento adverso.
<p>Dictamen Favorable de los Comités evaluadores</p>	<p>Dictamen favorable aprobando las nuevas versiones generadas, este dictamen deberá contener como mínimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papel membretado del Comité Evaluador. • Fecha del dictamen • Razón social y dirección del centro de investigación. • Nombre del investigador principal • Título y número de protocolo • Nombre completo, versión y fecha de los documentos aprobados. • Conclusión del dictamen “aprobado, condicionado, denegado” • Firma del presidente del Comité o en su defecto el Vocal secretario • Especificación de que la enmienda aprobada se trata de una enmienda de seguridad. <p>A demás los Comités evaluadores, deberán declarar que la enmienda evaluada y aprobada se trata de un evento de seguridad para el sujeto de investigación.</p>

Conclusiones

Al realizar un análisis sobre el marco regulatorio existente en materia de investigación clínica y realizar un desglose de los puntos y las características con las que debe cumplir un dossier para la autorización de un protocolo de investigación en seres humanos, se llegaron a las siguientes conclusiones:

- La cantidad de requisitos evaluadas por COFEPRIS es numerosa, sin embargo contempla todo lo establecido en los elementos normativos descritos en la sección de introducción.
- Es importante hacer un análisis y entendimiento de los requisitos para saber por qué y la forma en la que se están solicitando, ya que al hacer este análisis cada usuario que pretenda someter una solicitud de autorización para un protocolo de investigación entenderá la importancia de estos.
- Conocer las características de los requisitos que deben ingresarse en un dossier para la autorización de una investigación clínica, es importante para no caer en omisiones y así evitar una prevención, que una prevención es una única oportunidad que da la autoridad para subsanar algún requisito faltante y obtener la autorización correspondiente, de caso contrario la respuesta sería un desecho del trámite, en el cual procedería a iniciar de nuevo con la solicitud de autorización de protocolo, de acuerdo a la figura 3.
- El cumplimiento de estos requisitos es indispensable para obtener una autorización por parte de COFEPRIS para la conducción de un estudio clínico, es importante recordar que sin la autorización no se podría llevar a cabo la investigación propuesta.

Dentro de este trabajo se comenzó hablando sobre los requisitos que debe cumplir un dossier para la solicitud de autorización para una investigación clínica, sin embargo sobre sale una pregunta ¿Por qué es importante desarrollar una investigación clínica?, dentro de la experiencia profesional y una postura de un profesional enfocado en el área de la salud, la conducción de un protocolo de investigación clínica es de suma importancia, ya que estos favorecen a la población para brindar y poner a su alcance nuevas y novedosas opciones de tratamiento, esto es significa un ganar-ganar para la industria farmacéutica y la población, ya que la realización de ensayos clínicos además de beneficiar a la población, permite demostrar la seguridad y eficacia de un producto en investigación para poderlo comercializar en un futuro, no dejando atrás la inversión económica que genera la conducción de un protocolo de investigación clínica en México.

Un ejemplo de lo anterior, es que cada vez se están desarrollando tratamientos más especializados para diferentes padecimientos, por ejemplo para un tipo de cáncer se estudian mutaciones específicas del padecimiento, para así lograr con mayor precisión el objetivo para el cual están siendo desarrollados, la cura de dicho padecimiento. El desarrollo de estos protocolos brinda la oportunidad de un paciente que ha tenido fallas a tratamiento, probar una nueva opción (una nueva oportunidad) con tratamientos novedosos sin ningún costo para ellos.

La investigación clínica, además de brindar beneficios en la salud de la población, brinda beneficios económicos para el país en el cual se desarrolla el protocolo, ya que para el desarrollo de una investigación clínica se necesitan inversiones de millones de dólares de industrias farmacéuticas internacionales y nacionales,

generando una gran cantidad de empleos (no dejando atrás el objetivo principal de un protocolo de investigación clínica).

De acuerdo con la bibliografía los padecimientos para los que se están desarrollando una gran cantidad de protocolos son los padecimientos que predominan en el país, lo que significa que cuenta con pacientes para todas las afecciones tratadas, esto representa una gran oportunidad para atraer protocolos de investigación.

Un gran problema de la autoridad regulatoria son los tiempos de respuesta para las solicitudes ingresadas, para poder resolver esta situación a través de este análisis realizado (de los cuadros presentados en la sección de resultados), se podría extraer información para plasmarlas en guías públicas abiertas a cualquier persona que pretenda desarrollar un protocolo de investigación, para así proporcionarle las herramientas necesarias para cumplir con todo lo establecido en la legislación mexicana. Al recibir la autoridad un dossier completo, la evaluación sería en un tiempo más corto, y esto permitiría disminuir los tiempos de respuesta, que al final conllevaría al punto tomado anteriormente, volver al país atractivo para el desarrollo de nuevas investigaciones.

A través del análisis realizado se puede concluir que hace falta sumar esfuerzos de todos los actores implicados en la realización de un ensayo clínico, tanto de la autoridad regulatoria, brindando procesos más claros y transparentes, reduciendo los tiempos de evaluación, aceptando tratados de equivalencia con otros países; así como otros actores importantes, como son:

*Los usuarios que ingresan la información para la autorización de un protocolo de investigación clínica, los cuales son responsables de la conducción de un

protocolo, además de que es su obligación conocer toda la legislación aplicable en materia de investigación para la salud;

*Los profesionales encargados de la conducción de un protocolo (investigadores principales), apegándose al protocolo de investigación y cumpliendo con todo lo solicitado por la autoridad regulatoria.

*La institución y/o establecimiento donde se llevará a cabo la investigación, cumpliendo con sus autorizaciones de funcionamiento, y teniendo todos los recursos indispensables para la conducción de un estudio.

Es por eso que se realiza este trabajo, para realizar un análisis exhaustivo de los requisitos con los que debe cumplir un dossier de un protocolo de investigación clínica, para así poder comprenderlos mejor y plasmarlos en guías que sean de un mayor entendimiento no solo para el usuario sino también para todos los actores involucrados en el proceso de autorización.

Bibliografía.

1. México avanza en materia de investigación clínica, 19 de mayo de 2015, CONACYT (<http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/1603-dia-mundial-de-la-investigacion-clinica>).
2. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Constitución publicada en el Diario Oficial de la Federación el 5 de febrero de 1917, Última reforma publicada DOF 27-08-2018.
3. Ley General de Salud Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última reforma publicada en el DOF el 06 de diciembre de 2017.
4. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02 de abril de 2014.
5. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
6. ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado el 28 de enero de 2011.
7. FDA CFR21
(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=310&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.2.4>)

8. ICH E6 R2 “INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6 (R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE”, Current Step 4 version dated 9 November 2016.
9. México, con enorme potencial en Investigación Clínica (<https://www.gob.mx/cofepris/prensa/mexico-con-enorme-potencial-en-investigacion-clinica?idiom=es>)
10. COFEPRIS (<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Moléculas%20nuevas/Descripción-de-Protocolos.aspx>)
11. CLINICAL TRIALS (<https://clinicaltrials.gov/>).
12. CONAMER (<https://www.gob.mx/conamer>)
13. Fuente: <https://ClinicalTrials.gov> y Población total. <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.TOTL>. Octubre 2018.
14. Registro Nacional de Ensayos Clínicos (<http://siipris03.cofepris.gob.mx/RegNacEnsClinicos/Index.asp>)

gob mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

33) Clave del cuadro básico o catálogo del sector salud (CBSS):

34) Presentación destinada a:
 Exportación Genérico Sector Salud Venta

35) Fabricación del producto:
 Nacional Extranjero

36) Unidad de medida de aplicación de la TIGIE (UMT):

37) Cantidad de unidad de medida de aplicación de la TIGIE:

38) Tipo de organismo genéticamente modificado (OGM) sólo un producto por solicitud:

39) Número de programa IMEX (sólo para empresas que estén dentro del programa para la industria manufacturera, maquiladora y de servicios de exportación):

33) Clave del cuadro básico o catálogo del sector salud (CBSS):

34) Presentación destinada a:
 Exportación Genérico Sector Salud Venta

35) Fabricación del producto:
 Nacional Extranjero

36) Unidad de medida de aplicación de la TIGIE (UMT):

37) Cantidad de unidad de medida de aplicación de la TIGIE:

38) Tipo de organismo genéticamente modificado (OGM) sólo un producto por solicitud:

39) Número de programa IMEX (sólo para empresas que estén dentro del programa para la industria manufacturera, maquiladora y de servicios de exportación):

Nota: Reproducir datos del producto, tantas veces como sea necesario conforme a lo establecido en cada tipo de trámite.

6. Información para certificados

Uso del certificado (para exportación, registro, prórroga y otros): País destino:

Especificar características:

7. Información para protocolo de investigación

Marca el tipo de protocolo a realizar: Nuevo Modificación o ampliación

Título del protocolo:

Vía de administración (medicamentos o dispositivos médicos):

Nombre del investigador principal:

Nombre(s) de la(s) institución(es) donde se realizará la investigación:

México, COFOPRIS, Cofepris

Contacto: Calle Otila Home No. 14, colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810. Teléfono 01-800-033-5050 contacto@cofepris.gob.mx

Página 5 de 11

gob mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

8. Información para registro sanitario de insumos para la salud

8.A. Para producto maquilado

Persona física

RFC (X):

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

(A) Sólo cuando el establecimiento sea nacional:

Persona moral

RFC (X):

Denominación o razón social:

(A) Sólo cuando el establecimiento sea nacional:

Datos del responsable sanitario

RFC (X):

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

Letra:

Teléfono:

Extensión:

Correo electrónico:

Etapas del proceso de fabricación:

Número de licencia sanitaria o aviso de funcionamiento:

Domicilio para el producto maquilado

Código postal:

Tipo y nombre de localidad:

(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)

Número exterior: Número interior:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo Condominio, hacienda, rancho, raciocamiento entre otros.)

Localidad:

Municipio o alcaldía:

Entidad Federativa:

Entre validad (tipo y nombre):

Y validad (tipo y nombre):

Validad posterior (tipo y nombre):

8.B. Datos del fabricante en el extranjero para productos de importación o nacionales

Persona física

RFC (X):

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

(A) Sólo cuando el establecimiento sea nacional:

Persona moral

RFC (X):

Denominación o razón social:

México, COFOPRIS, Cofepris

Contacto: Calle Otila Home No. 14, colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810. Teléfono 01-800-033-5050 contacto@cofepris.gob.mx

Página 6 de 11

gob mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Domicilio del fabricante en el extranjero para productos de importación o nacionales

Código postal:

Tipo y nombre de localidad:

(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)

Número exterior: Número interior:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo Condominio, hacienda, rancho, raciocamiento entre otros.)

Nota: En caso de ser más de un fabricante, podrá reproducirse esta sección cuantas veces sea necesario.

Localidad:

Municipio o alcaldía:

Entidad Federativa:

Entre validad (tipo y nombre):

Y validad (tipo y nombre):

Validad posterior (tipo y nombre):

8.C. Datos del proveedor o distribuidor (para insumos para la salud)

Persona física

RFC (X):

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

(A) Sólo cuando el establecimiento sea nacional:

Persona moral

RFC (X):

Denominación o razón social:

Domicilio del proveedor o distribuidor (para insumos para la salud)

Código postal:

Tipo y nombre de localidad:

(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)

Número exterior: Número interior:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo Condominio, hacienda, rancho, raciocamiento entre otros.)

Nota: En caso de ser más de un fabricante o distribuidor, podrá reproducirse esta sección cuantas veces sea necesario.

Localidad:

Municipio o alcaldía:

Entidad Federativa:

Entre validad (tipo y nombre):

Y validad (tipo y nombre):

Validad posterior (tipo y nombre):

8.D. Datos del establecimiento que acondicionará o almacenará los insumos para la salud

Persona física

RFC (X):

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

(A) Sólo cuando el establecimiento sea nacional:

Persona moral

RFC (X):

Denominación o razón social:

México, COFOPRIS, Cofepris

Contacto: Calle Otila Home No. 14, colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810. Teléfono 01-800-033-5050 contacto@cofepris.gob.mx

Página 7 de 11

gob mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Domicilio del establecimiento que acondicionará o almacenará los insumos para la salud

Código postal:

Tipo y nombre de localidad:

(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)

Número exterior: Número interior:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo Condominio, hacienda, rancho, raciocamiento entre otros.)

(A) Sólo cuando el establecimiento sea nacional:

Localidad:

Municipio o alcaldía:

Entidad Federativa:

Entre validad (tipo y nombre):

Y validad (tipo y nombre):

Validad posterior (tipo y nombre):

9. Información para importación, exportación y otras autorizaciones

Régimen de importación (sólo para importadores) Temporal Definitiva Depósito fiscal

País de procedencia: País de destino:

Aduana de entrada o salida: (Indicar la aduana)

9.A. Datos del fabricante

Persona física

RFC (X):

CURP (opcional):

Nombre(s):

Primer apellido:

Segundo apellido:

(A) Sólo cuando el establecimiento sea nacional:

Persona moral

RFC (X):

Denominación o razón social:

Domicilio del fabricante

Código postal:

Tipo y nombre de localidad:

(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)

Número exterior: Número interior:

Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:

(Tipo de asentamiento humano por ejemplo Condominio, hacienda, rancho, raciocamiento entre otros.)

(A) Sólo cuando el establecimiento sea nacional:

Localidad:

Municipio o alcaldía:

Entidad Federativa:

Entre validad (tipo y nombre):

Y validad (tipo y nombre):

Validad posterior (tipo y nombre):

México, COFOPRIS, Cofepris

Contacto: Calle Otila Home No. 14, colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810. Teléfono 01-800-033-5050 contacto@cofepris.gob.mx

Página 8 de 11

gob mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

9.B. Datos del proveedor o distribuidor

Persona física	Persona moral
RFC (1):	RFC (1):
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	
(A) Solo cuando el establecimiento sea nacional:	

Domicilio del proveedor o distribuidor

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vía:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)	Entidad Federativa:
Número exterior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Número interior:	Y vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Vialidad posterior (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	
(B) Solo cuando el establecimiento sea nacional:	

9.C. Datos del destinatario (destino final)

Persona física	Persona moral
RFC:	RFC:
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	

Domicilio del destinatario (destino final)

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vía:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)	Entidad Federativa:
Número exterior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Número interior:	Y vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Vialidad posterior (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	
(B) Solo cuando el establecimiento sea nacional:	

México, COFOPRIS, Cofepris

Contacto: Calle Oklahoma No. 14, colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810. Teléfono 01-800-033-5050 contacto@cofepris.gob.mx

Página 9 de 11

gob mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

9.D. Datos del facturador

Persona física	Persona moral
RFC:	RFC:
CURP (opcional):	Denominación o Razón social (1):
Nombre(s) (2):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	
(A) Solo para seguros para salud:	

Domicilio del facturador

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vía:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)	Entidad Federativa:
Número exterior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Número interior:	Y vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Vialidad posterior (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	
(A) Solo cuando el establecimiento sea nacional:	

10. Información para la autorización de terceros

10.A. Laboratorio de pruebas

- Análisis de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios y productos de perfumeteria y belleza.
- Análisis de medicamentos y dispositivos médicos
- Análisis de plaguicidas, fertilizantes y nutrientes vegetales
- Otro (especificar): _____

10.B. Unidades de verificación

- Verificación de establecimientos
- Muestreo
- Otro (especificar): _____

10.C. Pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos intercambiables

- Unidad clínica para realizar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
- Unidad analítica para realizar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
- Unidad analítica para estudios de perfiles de disolución

México, COFOPRIS, Cofepris

Contacto: Calle Oklahoma No. 14, colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810. Teléfono 01-800-033-5050 contacto@cofepris.gob.mx

Página 10 de 11

gob mx

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

11. Datos de la persona que realiza tatuajes, micropigmentación y perforaciones

Persona física
RFC:
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Lugar:
Teléfono:
Extensión:
Correo electrónico:

FOTO

Horario de operaciones:

de	h	de	h	a	del	del
de	h	de	h	a	del	del

En caso de prórroga, indique el número de la tarjeta de control sanitario:

Domicilio particular de la persona que realiza tatuajes, micropigmentación y perforaciones

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vía:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otras.)	Entidad Federativa:
Número exterior:	País:
Número interior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Y vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Vialidad posterior (tipo y nombre):

Declaro bajo protesta decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me eximan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que puedo incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad. Y acepto que la notificación de este trámite se realice a través del Centro Integral de Servicios u oficinas en los estados correspondientes al Sistema Federal Sanitario (Artículo 35 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)

Los datos o anexos pueden contener información confidencial, ¿está de acuerdo en hacerlos públicos? Sí No

Nombre completo y firma autógrafa del propietario o representante legal o responsable sanitario

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sírvase llamar al Centro de Atención Telefónica de la COFEPRIS, en la Ciudad de México o de cualquier parte del país marque sin costo al 01-800-033-5050 y en caso de requerir el número de ingreso y/o seguimiento de su trámite enviado al área de Tramitación Foránea marque sin costo al 01-800-420-4224.

México, COFOPRIS, Cofepris

Contacto: Calle Oklahoma No. 14, colonia Nápoles, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810. Teléfono 01-800-033-5050 contacto@cofepris.gob.mx

Página 11 de 11