



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

AMPLIACIÓN Y PROFUNDIZACIÓN DE CONOCIMIENTOS

**GESTORÍA DE TRÁMITES ANTE EL MINISTERIO DE SALUD EN
MÉXICO (COFEPRIS) DURANTE EL CICLO DE VIDA DE UN
ENSAYO CLÍNICO DE ESTUDIOS DE FASES DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SERES HUMANOS AUTORIZADO
MEDIANTE LA HOMOClave 04-010 MODALIDAD A.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

LILIANA IVETTE TOVAR OSORIO

**TUTOR
M.A.I. LUIS ALFREDO BOLAÑOS LÓPEZ**



CDMX

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: FUENTES NORIEGA INES

VOCAL: Profesor: DEL RIVERO RAMIREZ LAURO MISAEL

SECRETARIO: Profesor: BOLAÑOS LOPEZ LUIS ALFREDO

1er. SUPLENTE: Profesor: CAÑAS ALONSO ROBERTO CARLOS

2° SUPLENTE: Profesor: BRAVO LEAL DAVID

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Secretaría de Extensión Académica, Facultad de Química, UNAM

ASESOR DE TEMA:

M.A.I. Luis Alfredo Bolaños López

SUSTENTANTE:

Liliana Ivette Tovar Osorio

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introducción..... | 1 |
| 2. Objetivo general y objetivos particulares..... | 4 |
| 2.1 Objetivo general..... | 4 |
| 2.2 Objetivos particulares..... | 4 |
| 3. Investigación Clínica..... | 6 |
| 4. Estudios de Fases en la Investigación Clínica..... | 8 |
| 4.1 Estudios de Farmacología Humana | 9 |
| 4.2 Estudios exploratorios de eficacia y seguridad | 11 |
| 4.3 Estudios confirmatorios de eficacia y seguridad | 12 |
| 4.4 Estudios postaprobación | 13 |
| 4.5 Estudios de fase I a IV conducidos en México..... | 14 |
| 5. Regulación en la Investigación Clínica..... | 16 |
| 5.1 Ley General de Salud (LGS)..... | 18 |
| 5.2 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RLGSMIS)..... | 19 |
| 5.3 Normas Oficiales Mexicanas..... | 21 |
| 5.4 Acuerdos y Guías en la materia publicadas en el Diario Oficial de la Federación y en el portal web de la COFEPRIS..... | 23 |
| 6. Ministerio de Salud en México (COFEPRIS)..... | 25 |
| 7. Tipos de solicitudes de trámites a la COFEPRIS y requerimientos..... | 28 |
| 7.1 Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A..... | 29 |

| | |
|---|----|
| 7.2 Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación COFEPRIS-09-012..... | 37 |
| 7.2.1 Inclusión de nuevo centro..... | 38 |
| 7.2.2 Enmienda al protocolo..... | 38 |
| 7.2.3 Enmienda al manual del investigador..... | 39 |
| 7.2.4 Enmienda a formato de consentimiento y/o asentimiento informado..... | 40 |
| 7.2.5 Enmienda de seguridad..... | 40 |
| 7.2.6 Cambios asociados a los comité(s)..... | 41 |
| 7.2.7 Cambio de investigador principal, cambios asociados a la Institución o establecimiento donde se realiza la investigación..... | 42 |
| 7.3 Informes Técnicos Parciales y Finales..... | 46 |
| 8. Ingreso de trámites a la COFEPRIS y su resolución..... | 55 |
| 8.1 Presentación y organización de la información..... | 55 |
| 8.2 Ingreso del trámite al CIS..... | 58 |
| 8.3 Resolución por la COFEPRIS..... | 59 |
| 8.4 Tiempos de respuesta..... | 60 |
| 9. Discusión..... | 62 |
| 10. Conclusiones..... | 68 |
| 11. Referencias..... | 70 |

Tablas, esquemas y anexos

Tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Estudios activos en conducción en México de fases I a IV..... | 14 |
| Tabla 2. Estructura del RLGSMIS, títulos y capítulos..... | 20 |
| Tabla 3. Clasificación de trámites de solicitudes de autorización de Protocolo de Investigación en Seres humanos..... | 26 |
| Tabla 4. Tipos de solicitudes de trámites a la COFEPRIS para estudios de fases autorizado mediante la homoclave 04-010 modalidad A..... | 28 |
| Tabla 5. Componentes de una solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A..... | 30 |
| Tabla 6. Componentes de una Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación COFEPRIS-09-012..... | 42 |
| Tabla 7. Componentes de un Informe Técnico Parcial y Final..... | 48 |
| Tabla 8. Estudios clínicos registrados en el RNEC por entidad federativa del 2013 al 22 de julio del 2023..... | 53 |
| Tabla 9. Color de pasta acorde al tipo de trámite a ingresar..... | 56 |

Esquemas

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Secciones del Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas que deben ser llenadas en una Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A..... | 36 |
| Esquema 2. Secciones del Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas que deben ser llenadas en una Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación..... | 46 |
| Esquema 3. Información complementaria en el RNEC de un ensayo clínico..... | 52 |
| Esquema 4. Solicitudes de trámites a la COFEPRIS para estudios de fases autorizado mediante la homoclave 04-010 modalidad A durante el ciclo de vida del estudio..... | 64 |

Esquema 5. Gestión de las solicitudes de trámites a la COFEPRIS para estudios de fases autorizado mediante la homoclave 04-010 modalidad A durante el ciclo de vida del estudio clínico..... 65

Anexos

Anexo 1. Guía para la presentación de la información de los informes técnico-descriptivos (formato para el ingreso del informe técnico parcial)..... 77

Abreviaturas

| | |
|-------------|---|
| AMM | Asociación Médica Mundial |
| BPC | Buenas Prácticas Clínicas |
| CAS | Comisión de Autorización Sanitaria |
| CB | Comité de Bioseguridad |
| CEI | Comité de Ética en Investigación |
| CI | Comité de Investigación |
| CIS | Centro Integral de Servicios |
| CIOMS | Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (por sus siglas en inglés) |
| COFEPRIS | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios |
| CONBIOETICA | Comisión Nacional de Bioética |
| CRO | Organización de Investigación por Contrato (por sus siglas en inglés) |
| DOF | Diario Oficial de la Federación |
| FDA | Administración de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés) |
| ICH | Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos para productos farmacéuticos de uso humano (por sus siglas en inglés) |
| LGS | Ley General de Salud |
| RLGSMIS | Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud |
| RNEC | Registro Nacional de Ensayos Clínicos |

1. Introducción

La Investigación Clínica se refiere a la investigación en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación, y/o para identificar cualquier reacción adversa a un producto(s) en investigación, y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.¹

La Investigación Clínica se lleva a cabo en una secuencia de estudios clínicos basados en el conocimiento acumulado de estudios no clínicos (estudios en animales o de laboratorio) y estudios clínicos (estudios en humanos) previos. Los estudios clínicos generalmente son clasificados en 4 etapas temporales, comúnmente denominadas como Estudios Fase I, Fase II, Fase III y Fase IV. Es importante tener en cuenta que el concepto de fase es una descripción y no un requisito, y que las fases del desarrollo de fármacos pueden superponerse o combinarse. Si el tratamiento supera las Fases de Investigación I, II, y III, será generalmente aprobado por la Agencia Reguladora Nacional para el uso en la población, mientras que la fase IV incluye estudios realizados posterior a la aprobación para comercialización. La Investigación Clínica involucra una red compleja de sitios, compañías farmacéuticas e instituciones de investigación académica. Los Ensayos Clínicos a su vez se pueden clasificar de acuerdo con el alcance de estos, muchos de ellos solo son ejecutados para la recolección de información de nuevos

tratamientos con alcance institucional limitado; mientras que otros son ejecutados para integrar la información de solicitud de Registro Sanitario.²

La Investigación Clínica dentro del ámbito de la salud es de suma importancia para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos, de tal manera que la garantía del cuidado de los aspectos éticos, del bienestar e integridad física de la persona que participa en un proyecto o protocolo de investigación y del respeto a su dignidad, se constituyan mediante el cumplimiento de la legislación mexicana.³

En México, la entidad encargada de aprobar y dar seguimiento a los estudios de Investigación Clínica es la Secretaría de Salud mediante el Ministerio de Salud en México, llamado Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Los estudios clínicos que se desean llevar a cabo en México y cuyo objetivo principal es obtener información que sustente la eficacia y seguridad de nuevos tratamientos o indicaciones diferentes a las previamente aprobadas, se deben someter para su evaluación a la COFEPRIS, así como sus documentos y actualizaciones aplicables.

En este trabajo se pretende realizar una descripción de los tipos de trámites que se pueden someter a la COFEPRIS a través del Centro Integral de Servicios (CIS) durante el ciclo de vida de un ensayo clínico de estudios de fase autorizado mediante la

homoclave 04-010 Modalidad A, así como especificar los componentes y características de los paquetes regulatorios a ser sometidos, conocidos en el ámbito de la Investigación Clínica como “dossiers”, acorde a las guías de sometimiento de trámites de la COFEPRIS y la legislación mexicana aplicable.

La relevancia de este tema radica en la elaboración de los “dossiers” correspondientes, apegándose a la Regulación Mexicana, que permita asegurar la integridad, salud y dignidad de los pacientes. Seguir generando estudios de Investigación Clínica abre las puertas a mejorar la calidad de vida de la sociedad y permite implementar el uso de tratamientos innovadores.

2. Objetivo general y objetivos particulares

2.1 Objetivo general

Realizar una descripción de los tipos de trámites que se pueden someter a la COFEPRIS a través del Centro Integral de Servicios (CIS) durante el ciclo de vida de un ensayo clínico de estudios de fase autorizado mediante la homoclave 04-010 Modalidad A

2.2 Objetivos particulares

- Explicar los estudios de fases y realizar un análisis de los estudios de fase I a IV en conducción en México a diciembre del 2022 conforme a lo registrado en ClinicalTrials.gov
- Describir los documentos disponibles en materia de regulación en Investigación Clínica a nivel internacional y nacional (leyes, guías, acuerdos, etc.)
- Especificar los componentes y características de los “dossiers” regulatorios a ser sometidos acorde a las guías de sometimiento de trámites de la COFEPRIS y la legislación mexicana aplicable.
- Realizar una descripción y enlistar los componentes de los siguientes trámites: Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A, Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación COFEPRIS-09-012, Informes Técnicos Parciales y Finales.

- Exponer la importancia de la elaboración adecuada de los “dossiers” de trámites acorde a la regulación y la relevancia del desarrollo de la Investigación Clínica en México.

3. Investigación Clínica

La Investigación Clínica se llevan a cabo para brindar información que, en última instancia, puede mejorar el acceso a productos seguros y efectivos con un impacto significativo en los pacientes, al tiempo que protege a quienes participan en los estudios.²

Esta Investigación puede tener diversos propósitos además del desarrollo de nuevos tratamientos o medicamentos, ya que también busca la identificación de las causas de enfermedades, estudia tendencias, recopila datos, y/o evalúa formas en las que una enfermedad se encuentre posiblemente relacionada a la genética.⁴

La Investigación Clínica se lleva a cabo mediante estudios clínicos, también llamados ensayos clínicos. Un estudio clínico es cualquier investigación en seres humanos destinada a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o para identificar cualquier reacción adversa a un producto en investigación, y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia.¹

La realización de ensayos clínicos es parte de un riguroso proceso para determinar qué compuestos, de los cientos o miles que se están investigando, tiene mayor potencial de desarrollarse y finalmente comercializarse. La Investigación Clínica permite a los laboratorios y a los reguladores de medicamentos garantizar que los nuevos medicamentos sean seguros y eficaces para su uso humano. En estos ensayos también

suelen descubrirse nuevas aplicaciones de medicamentos y dispositivos médicos o facilitar la adaptación de los medicamentos a diferentes poblaciones.⁵

La Investigación Clínica brinda una gran cantidad de beneficios sociales y económicos a las personas, a los sistemas de salud y a las economías nacionales, incluido el acceso anticipado a medicamentos innovadores, oportunidades para la participación local en investigaciones de vanguardia, mejorar los estándares clínicos y mejoras en la infraestructura.⁵

4. Estudios de Fases en la Investigación Clínica

Antes de iniciar un estudio clínico; es necesario hacer una revisión de los resultados de los estudios de seguridad derivados de los estudios no clínicos ya que puede abarcar evidencia generada en modelos in vivo e in vitro, y mediante modelado y simulación, incluyen entre otros, estudios de toxicología, carcinogenicidad, inmunogenicidad, farmacología, farmacocinética y otras evaluaciones para respaldar los estudios clínicos. La evaluación de la información no clínica, incluidos los efectos fisiológicos y toxicológicos del fármaco, sirve para establecer el diseño del estudio clínico y el uso planificado en humanos. Antes de proceder a los estudios en humanos, debe haber suficiente información no clínica para respaldar las dosis humanas iniciales y la duración de la exposición.²

El presente trabajo está enfocado a los estudios de fases dentro de la Investigación Clínica, los cuales deben estar bien planificados, con condiciones experimentales bien establecidas y estructuradas para poder obtener la información y datos deseados manteniendo la seguridad de los participantes. En armonía con las definiciones de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés), toda vez que México es miembro de esta organización desde el 17 de noviembre de 2021, se describe la clasificación general de los estudios en base a sus objetivos y no en relación con el momento de su ejecución durante el desarrollo clínico.

4.1 Estudios de Farmacología Humana

Estos estudios generalmente son denominados estudios de Fase I, y corresponden a aquellos estudios de primera administración en seres humanos. Pueden realizarse en participantes voluntarios sanos, o en el caso donde el fármaco pone en riesgo la integridad de los participantes, se selecciona una población de pacientes que padecen la afección o la enfermedad, según las propiedades del fármaco y los objetivos del programa de desarrollo.²

En estos estudios se plantea la recolección de información que tiene como objetivos principales:

- Estimación de la seguridad y tolerabilidad inicial del rango de dosis que se espera evaluar en estudios clínicos posteriores. También se determina la naturaleza de las reacciones adversas que se pueden esperar. Estos estudios suelen incluir la administración de dosis únicas y múltiples.
- Caracterización del perfil farmacocinético. Estudios enfocados a realizar la caracterización de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco en una formulación en particular, especialmente importantes para evaluar la eliminación del fármaco y anticipar la posible acumulación del fármaco original o sus metabolitos, las interacciones con enzimas y transportadores metabólicos y las posibles interacciones farmacológicas. En el caso de los medicamentos administrados por vía oral es de interés evaluar el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad. Se debe considerar la obtención de información farmacocinética en subpoblaciones con metabolismo o excreción potencialmente

diferentes, como pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes geriátricos, niños y subgrupos étnico.

- Farmacodinamia y medición temprana de la actividad farmacológica. Se refieren a los estudios que relacionan de la concentración del fármaco con la respuesta farmacológica (estudios de correlación Farmacocinética – Farmacodinamia). Si existe una medida adecuada, los datos farmacodinámicos pueden proporcionar estimaciones tempranas de la actividad y la eficacia y pueden guiar la dosificación y el régimen de dosificación en estudios posteriores.²

La farmacocinética representa la relación entre la evolución temporal de las concentraciones del fármaco o sus metabolitos en diferentes regiones del organismo posterior a la administración (“lo que el organismo hace con el fármaco”), mientras que la farmacodinamia se refiere a los acontecimientos derivados de la interacción entre el fármaco y su receptor u otro lugar primario de acción (“lo que el fármaco hace al organismo”).

Los estudios de Farmacología Humana también se centran en caracterizar la biodisponibilidad del fármaco o sus metabolitos, la cual se define como la proporción de fármaco y la velocidad con la cual las moléculas llegan a la circulación sistémica tras su administración extravascular, teniendo en cuenta tanto su absorción como su degradación metabólica local.⁶

Como esta es la primera fase en la prueba de seguridad de un fármaco, el número de sujetos inscritos será del orden de decenas.⁷

4.2 Estudios exploratorios de eficacia y seguridad

Más conocidos como estudios de Fase II. Estos estudios están diseñados para investigar la seguridad y la eficacia en una población seleccionada de pacientes para quienes está destinado el medicamento, es decir, quienes padecen la enfermedad o están en riesgo de padecerla. Además, estos estudios tienen como objetivo definir la(s) dosis y el régimen efectivos, establecer la población objetivo, proporcionar un perfil de seguridad más sólido para el fármaco e incluir la evaluación de posibles criterios de valoración en estudios posteriores, proporcionar información sobre la identificación y determinación de factores que afectan el efecto del tratamiento y posiblemente combinados con modelos y simulación, sirven para respaldar el diseño de estudios confirmatorios posteriores. Los puntos finales del estudio seleccionados para los estudios de confirmación deben ser clínicamente relevantes y reflejar la carga de la enfermedad o ser de subrogación adecuada para predecir la carga de la enfermedad o las secuelas.²

Esta segunda fase se realiza en una cohorte de pacientes más grande, del orden de decenas a cientos.⁷ Además, los participantes se seleccionan cuidadosamente con criterios de inclusión estrechos.⁸

Los ensayos de fase II a veces se dividen en ensayos de fase IIa y ensayos de fase IIb. En el ensayo de Fase IIa, el fármaco se prueba en un pequeño grupo de (12 a 100) sujetos. En este contexto, el fármaco puede utilizarse únicamente en una única dosis alta, es decir, en la dosis máxima tolerada. En el ensayo de fase IIb posterior, se pueden probar varios niveles de dosis (estudios de rango de dosis) para definir la dosis

mínimamente efectiva y también para decidir la dosis óptima, en función de la eficacia y la seguridad.⁸

Un objetivo secundario de los ensayos de fase II es perfeccionar aún más el perfil de seguridad de un fármaco, incluidos los eventos adversos y los datos de farmacocinética y farmacodinamia.⁷

4.3 Estudios confirmatorios de eficacia y seguridad

Estos estudios⁸ también conocidos como estudios de fase III, son el estándar de oro de la medicina basada en la evidencia. En la mayoría de los casos, son estudios controlados aleatorios, multicéntricos, doble ciego, que evalúan la eficacia y la seguridad de un fármaco con una población de cientos a miles de pacientes y comparan el fármaco, o la intervención con un grupo de control. Estos estudios buscan establecer un perfil de seguridad en poblaciones de pacientes más grandes y representativas, y confirmar la eficacia en poblaciones específicas, por ejemplo, población pediátrica o geriátrica. Suelen ser más prolongados y costosos; por lo tanto, es imperativo evaluar adecuadamente las posibles terapias en los estudios exploratorios de eficacia y seguridad.²

Hay dos categorías principales de ensayos de fase III: eficacia comparativa o estudios de equivalencia. Los estudios de eficacia comparativa son los más comunes y son estudios de superioridad que comparan el brazo experimental con un brazo de control, que puede ser el tratamiento estándar o el placebo, para determinar si la condición

experimental es superior. El objetivo de los estudios de equivalencia es demostrar que la terapia experimental es al menos equivalente al control dentro de un margen preestablecido.⁷

4.4 Estudios postaprobación

Estudios también conocidos como Fase IV, se realizan posterior a la aprobación de un medicamento. Están enfocados a comprender mejor la seguridad y la eficacia para la indicación autorizada por la agencia sanitaria. Estos son estudios que no se consideran necesarios para la aprobación, pero que a menudo son importantes para optimizar el uso del medicamento durante la práctica clínica, algunos de ellos son de carácter complementario para la autoridad regulatorias y otras más con fines mercadológicos, pero ambas deben tener objetivos científicos válidos.

Estos estudios pueden proporcionar información adicional sobre la eficacia, la seguridad y el uso del medicamento en poblaciones más diversas que las incluidas en los estudios realizados antes de la autorización de comercialización. Los estudios con seguimiento a largo plazo o con comparaciones con otras opciones de tratamiento o estándares de atención pueden proporcionar información importante sobre la seguridad y la eficacia. Los estudios realizados comúnmente incluyen estudios adicionales de interacción farmacológica, dosis-respuesta o seguridad y estudios diseñados para respaldar el uso bajo la indicación aprobada, por ejemplo, estudios de mortalidad/morbilidad, estudios epidemiológicos, estudios farmacoeconómicos. Estos estudios pueden explorar el uso del fármaco en el entorno real de la práctica clínica.²

4.5 Estudios de fase I a IV en conducción en México

De acuerdo con la base de datos de ClinicalTrials.gov, en la cual se registran los estudios clínicos que se llevan a cabo en el mundo, se reporta que a diciembre del 2022 se llevan a cabo 436,442 estudios, en los cuales México ha participado o está participando en 4590 estudios. Dentro de estos estudios se encuentran ensayos en diferentes estatus de reclutamiento, de diferente subtipo (intervencional, observacional, registros de pacientes, de acceso extendido), y de diferentes fases. A continuación, se presenta un análisis de 735 estudios de fases de todos los subtipos que se conducen en México a diciembre del 2022 y que se encuentran reclutando, enrolando participantes, o que concluyeron el periodo de reclutamiento estando aún los participantes en tratamiento. Esto con la finalidad de ver el número de estudios activos actualmente.

| Fase | Estatus de reclutamiento | Número de estudios |
|------|--|--------------------|
| I | Reclutando | 31 |
| | Enrolando por invitación | 0 |
| | Estudio activo y con reclutamiento terminado | 7 |
| II | Reclutando | 129 |
| | Enrolando por invitación | 2 |
| | Estudio activo y con reclutamiento terminado | 61 |
| III | Reclutando | 291 |
| | Enrolando por invitación | 6 |
| | Estudio activo y con reclutamiento terminado | 228 |
| IV | Reclutando | 25 |
| | Enrolando por invitación | 0 |
| | Estudio activo y con reclutamiento terminado | 4 |

Tabla 1. Estudios activos en conducción en México de fases I a IV. ⁹

Las principales áreas en las que están enfocados los estudios clínicos de la Tabla 1 son: enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades del sistema inmune, enfermedades del pulmón, carcinomas y neoplasias por tipo histológico. Los principales patrocinadores de estos estudios son: Hoffmann-La Roche, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme LLC, Eli Lilly and Company y Bristol-Myers Squibb.⁹

5. Regulación en la Investigación Clínica

Para la realización de cualquier estudio clínico, sin importar la fase de investigación en la que se encuentre, ya sea para el empleo de insumos para la salud, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos o muestras biológicas de seres humanos, deben respetarse los principios científicos, éticos y regulatorios nacional e internacionalmente establecidos. De esta forma se busca garantizar la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación; por esta razón se requiere del establecimiento de criterios técnicos y lineamientos claros para regular la aplicación de los procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella.¹⁰

A nivel internacional se cuenta con diversos documentos regulatorios, entre los que se encuentran los siguientes:

- Código de Núremberg (1947): habla sobre las condiciones para la realización de experimentos médicos en humanos; en este código se expresan diez principios básicos relacionados al consentimiento informado, la justificación científica de los experimentos, el beneficio en los sujetos involucrados, y la participación de personas científicamente calificadas. Dicho texto tiene el mérito de ser el primer documento que planteó explícitamente la obligación de solicitar el consentimiento informado a los sujetos.¹¹
- Declaración de Helsinki (1964) y sus enmiendas de Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Somerset West, Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004), Seúl (2008) y Brasil (2013): promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM) en donde se establecen como prioridad los

intereses del sujeto de investigación centrándose en el principio de beneficencia. Este documento es uno de los marcos de referencia más utilizados y aceptados a nivel global, convirtiéndose en uno de los documentos de excelencia en materia de protección y regulación ética de la investigación en seres humanos.

En esta declaración se incluye información referente a: los principios generales; riesgos, costos y beneficios; grupos y personas vulnerables; requisitos científicos y Protocolos de Investigación; comités de ética de investigación; privacidad y confidencialidad; consentimiento informado; uso de placebo; estipulaciones post ensayo; inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados; e intervenciones no probadas en la práctica clínica.¹²

- Reporte Belmont (1979): documento que destaca tres principios fundamentales, el respeto, el bienestar y la justicia por las personas.¹³
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación en Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS) (1992) revisadas en 1993 y 2002
- Guía para las Buenas Prácticas Clínicas: el Consejo Internacional para la Armonización de los requisitos técnicos para productos farmacéuticos de uso humano, desarrolló una Guía para las Buenas Prácticas Clínicas, las cuales son un estándar para el diseño, la realización, el desempeño, el control, la auditoría, el registro, el análisis y la presentación de informes de ensayos clínicos, que garantiza que los datos y los resultados informados son creíbles y precisos, y que los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos del ensayo se encuentren protegidos.¹

A nivel nacional se cuenta con la siguiente legislación mexicana relacionada con Materia de Investigación para la Salud:

5.1 Ley General de Salud (LGS)

Publicada en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 7 de febrero de 1984 y con una última reforma del 16 de mayo de 2022, reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona en los términos del artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, y establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general.¹⁴

En su capítulo único del título quinto, “Investigación para la Salud”, habla sobre las contribuciones que deben tener las acciones que comprenden la investigación para la salud (artículo 96), sobre el apoyo que se debe recibir por ciertas instituciones como la Secretaría de Salud, la Secretaría de Educación Pública, y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (artículo 97), la constitución y presencia que debe tener el Comité de Investigación, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Bioseguridad (artículo 98), así como la existencia de un inventario de la investigación en el área de salud del país (artículo 99). En su artículo 100 se mencionan las bases con las que se desarrolla la investigación en seres humanos, las cuales se describen a continuación:

"La investigación en seres humanos:

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.

IV. Deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación.

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.

VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda, y

VIII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación”¹⁴

5.2 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RLGSMIS)

Publicado en el Diario Oficial de la Federación (DOF) el 6 de enero de 1987 y con su última Reforma del 02 de abril de 2014, tiene por objeto proveer, en la esfera

administrativa, al cumplimiento de la Ley General de Salud en lo referente a la Investigación para la salud en los sectores público, social y privado.¹⁵

El Reglamento está estructurado de la siguiente forma:

| Título | Nombre del título | Capítulo |
|---------------|---|--|
| Primero | Disposiciones Generales | Único |
| Segundo | De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos | I - Disposiciones Comunes |
| | | II - De la Investigación en Comunidades |
| | | III - De la Investigación en Menores de Edad o Incapaces |
| | | IV - De la investigación en Mujeres en Edad Fértil, Embarazadas, durante el Trabajo de Parto, Puerperio, Lactancia y Recién Nacidos; de la utilización de Embriones, Óbitos y Fetos y de la Fertilización Asistida |
| | | V - De la Investigación en Grupos Subordinados |
| Tercero | De la investigación de nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos y de Rehabilitación | I - Disposiciones Comunes |
| | | II - De la Investigación Farmacológica |
| | | III - De la Investigación de Otros Nuevos Recursos |
| Tercero BIS | Terceros Autorizados | Único |
| Cuarto | De la Bioseguridad de las Investigaciones | I - De la Investigación con Microorganismos Patógenos o Material Biológico que pueda Contenerlos |
| | | II - De la investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes |

| | | |
|---------|---|---|
| | | III - De la investigación con isótopos radiactivos y dispositivos y generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas |
| Quinto | De los Comités Internos en las Instituciones de Salud | Único |
| Sexto | De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud | Único |
| Séptimo | De la Investigación que incluya la utilización de animales de experimentación | Único |
| Octavo | De las Medidas de Seguridad | Único |
| Noveno | Del Seguimiento y Observancia | Único |

Tabla 2. Estructura del RLGSMIS, títulos y capítulos.¹⁵

5.3 Normas Oficiales Mexicanas

- NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 04 de enero del 2013, define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligatoria todo profesional de la salud, institución o establecimiento para la atención médica de los sectores público, social y privado, que pretendan llevar a cabo o realicen actividades de investigación para la salud en seres humanos. Quienes realizan investigación para la salud en seres humanos, deberán adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.³

- NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Publicada en el DOF el 19 de julio de 2017 y con una modificación del 30 de septiembre de 2020, establece los lineamientos para la instalación y operación de la Farmacovigilancia en el territorio nacional para las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal y local, así como para las personas físicas o morales de los sectores social y privado, que formen parte del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos donde se realiza investigación para la salud, así como para los titulares de los registros sanitarios o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de medicamentos y vacunas. La Farmacovigilancia se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con los medicamentos y vacunas.¹⁶

- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

Publicada en el DOF el 5 de octubre de 2010, establece los criterios científicos, éticos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso, manejo, archivo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico, el cual se constituye en una herramienta de uso obligatorio para el personal del área de la salud, de los sectores público, social y privado que integran el Sistema Nacional de Salud.¹⁷

5.4 Acuerdos y Guías en la materia publicadas en el Diario Oficial de la Federación y en el portal web de la COFEPRIS

En México el Órgano encargado de revisar, aprobar y dar seguimiento a los ensayos de Investigación Clínica con fines de solicitud de registro sanitario, es la Secretaría de Salud mediante el Ministerio de Salud en México, llamado Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Los estudios clínicos que se desean llevar a cabo en México y cuyo objetivo principal es obtener información que sustente la eficacia y seguridad de nuevos tratamientos o indicaciones diferentes a las previamente aprobadas, se deben someter para su evaluación a la COFEPRIS, así como sus documentos y actualizaciones aplicables. Por esta razón, la COFEPRIS ha elaborado diversas Guías y Acuerdos.

En estos Acuerdos y Guías se han establecido lineamientos, trámites y principios a los cuales deberá someterse la investigación para la salud en México para contar con autorización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). El cumplimiento de estas guías asegura la protección de la dignidad, derechos humanos, seguridad y bienestar de los participantes en el estudio clínico.¹⁰

Algunos ejemplos de estos Acuerdos y Guías son las siguientes:

- *Guía para el ingreso de Protocolos de Investigación*

Publicada en el portal web de la COFEPRIS el 17 de agosto de 2020, en la cual se establecen los requisitos mínimos indispensables que se deberán incluir en una “Solicitud

de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos”, con el fin de homologar los criterios de ingreso.¹⁸

- *Guía para el ingreso de trámites*

Elaborada por el grupo de trabajo de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), publicada en el portal web de la COFEPRIS el 20 de febrero de 2020 y que tiene vigor desde el 16 de marzo de 2020. Esta guía tiene como objetivo establecer las reglas de presentación y organización que deben exhibir los diversos trámites que se ingresan en cualquiera de sus etapas.¹⁹

- *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 y el diverso por el cual se dan a conocer los formatos de los trámites a cargo de la Secretaría de Salud que se indican, publicado el 2 de septiembre de 2015.*

Publicado en el DOF el 24 de enero de 2022, da a conocer los cambios y adiciones de ciertos artículos en los acuerdos mencionados.

6. Ministerio de Salud en México (COFEPRIS)

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), es un Órgano Desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica, administrativa y operativa, la cual fue creada por decreto presidencial el 5 de julio de 2001, para ejercer las atribuciones que en materia de regulación, control y fomento sanitarios corresponden a la Secretaría de Salud, de acuerdo con lo que establecen la Ley General de Salud y otros ordenamientos; cuya misión es la de “Proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de bienes y servicios, insumos para la salud, así como por su exposición a factores ambientales y laborales, la ocurrencia de emergencias sanitarias y la prestación de servicios de salud mediante la regulación, control y prevención de riesgos sanitarios”, y con la visión de “México tendrá una autoridad nacional para la protección contra riesgos sanitarios confiable y eficaz, destacada por su capacidad técnica, operativa y regulatoria así como por su compromiso con el desarrollo humano y profesional de su personal”.²⁰

La Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), es una unidad administrativa de la COFEPRIS, la cual se encarga de expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o 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 rehabilitadora.²¹

La COFEPRIS cuenta con una clasificación de trámites referente a las Solicitudes de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos, la cual es la siguiente:

| Homoclave | Modalidad | Descripción |
|-------------------|------------------|---|
| COFEPRIS-04-010-A | A | Farmoquímico, Biológicos y Biotecnológico |
| COFEPRIS-04-010-B | B | Medicamentos (estudios de bioequivalencia) |
| COFEPRIS-04-010-C | C | Nuevos recursos (Estudio de materiales, injertos, trasplantes, prótesis, procedimientos físicos, químicos y quirúrgicos) y otros métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación que realicen en seres humanos o en sus productos biológicos, excepto los farmacológicos |
| COFEPRIS-04-010-D | D | Investigación sin riesgo (estudios observacionales que emplean técnicas, métodos de investigación documental y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los sujetos de investigación) |

Tabla 3. Clasificación de trámites de solicitudes de autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos.²²

Este trabajo está enfocado a la homoclave COFEPRIS-04-010-A: farmoquímico, biológicos y biotecnológico, los cuales están definidos como sigue:

- a) Farmoquímico: medicamentos de síntesis química.²³ Toda sustancia elaborada para ser usada como principio activo de productos farmacéuticos de uso humano y veterinario.²⁴
- b) Biológicos: son productos obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Las fuentes y métodos de producción incluyen por ejemplo cultivos de células o

de microorganismos o la extracción a partir de tejidos o de fluidos biológicos como la sangre.²⁵ De acuerdo al artículo 229 de la Ley General de Salud (LGS), los productos de origen biológico o sustancias análogas semisintéticas, se clasifican en: toxoides, vacuna y preparaciones bacterianas de uso parenteral; vacunas virales de uso oral o parenteral; sueros y antitoxinas de origen animal; hemoderivados; vacunas y preparaciones microbianas para uso oral; materiales biológicos para diagnóstico que se administran al paciente; antibióticos; hormonas macromoleculares y enzimas, y las demás que determine la Secretaría de Salud.¹⁴

c) Biotecnológicos: de acuerdo con el artículo 222 Bis de la LGS, se considera medicamento biotecnológico toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitador, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas. Los medicamentos biotecnológicos innovadores podrán ser referencia para los medicamentos biotecnológicos no innovadores, a los cuales se les denominará biocomparables.

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos biotecnológicos, el solicitante debe cumplir con los requisitos y pruebas que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, y una vez comercializado el medicamento biotecnológico se debe realizar la farmacovigilancia de este conforme la normatividad correspondiente.¹⁴ Por esta razón, se deben realizar ensayos clínicos a todos los medicamentos de los cuales se requiera obtener un registro sanitario.

7. Tipos de solicitudes de trámites a la COFEPRIS y sus requerimientos

Durante el ciclo de vida de un ensayo clínico, varios tipos de trámites se deben someter ante la COFEPRIS dependiendo de la etapa en la que se encuentre el ensayo (Tabla 4).

En este trabajo se describen los tipos de solicitudes de trámites para estudios de fases autorizado mediante la homoclave 04-010 modalidad A y los requerimientos solicitados para cada trámite por el Ministerio de Salud en México.

Un trámite es cualquier solicitud, aviso, carta o consulta que se reciban por escrito en las ventanillas de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.¹⁹

| Tipo de solicitud | Homoclave | Tipo de trámite |
|--|-----------------|---|
| Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos | COFEPRIS-04-010 | Modalidad A |
| Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación | COFEPRIS-09-012 | Inclusión de nuevo centro |
| | | Enmienda al protocolo |
| | | Enmienda de Seguridad |
| | | Enmienda a información clínica y/o preclínica previa (manual del investigador) |
| | | Cambios asociados a los comité(s) (cambio de Comité, cambio de razón social y/o dirección) |
| | | Enmienda a formato de consentimiento (para mayores de edad) y/o asentimiento informado (para menores de edad) |
| | | Cambio de investigador principal, o cambios asociados a la Institución o establecimiento donde se realiza la investigación (cambio de licencia sanitaria y/o aviso de funcionamiento) |
| Correcciones internas y modificaciones de oficio | | |
| Informes Técnicos Parciales e Informes Técnicos Finales | | |

Tabla 4. Tipos de solicitudes de trámites a la COFEPRIS para estudios de fases autorizado mediante la homoclave 04-010 modalidad A.

7.1 Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A

El primer trámite que se requiere someter a la COFEPRIS para obtener la autorización para iniciar un ensayo clínico en seres humanos, estudiando un medicamento de origen farmoquímico, biológico o biotecnológico, es la “Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos”, homoclave COFEPRIS-04-010.²⁶

Se le llama “autorización de una investigación para la salud en seres humanos”, al acto administrativo mediante el cual, la Secretaría de Salud permite al profesional de la salud la realización de actividades de investigación para la salud, en las que el ser humano es el sujeto de investigación, para el empleo de medicamentos o materiales. La Secretaría corrobora que, en el protocolo de investigación, prevalezcan los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física.³

La COFEPRIS diseñó diversas guías con el fin de homologar el contenido y los criterios para los “dossiers” que se ingresan. En este trabajo se utilizará el término de “dossier” para referirse al trámite físico conformado por todos los documentos e información que son requeridos al presentar un trámite ante la COFEPRIS. El lunes 17 de agosto del 2020 en el blog de la página oficial de la COFEPRIS fue publicada la “Guía para el ingreso de Protocolos de Investigación”, la cual tiene como objetivo establecer los requisitos mínimos indispensables que se deberán incluir en una “Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos”.¹⁸

Los documentos necesarios para esta solicitud y el fundamento de cada componente de acuerdo con la NOM-012-SSA3-2013 se encuentran en la Tabla 5.

| Documento | Fundamento en la NOM-012-SSA3-2012 |
|--|--|
| De la solicitud | |
| 1. Documento que acredite la personalidad legal del solicitante | Sin información en esta norma |
| 2. Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas | 6.1 A efecto de solicitar la autorización de una investigación para la salud en seres humanos, los interesados deberán realizar el trámite utilizando el formato correspondiente |
| 3. Pago de Derechos | Sin información en esta norma |
| 4. Escrito de solicitud | 6.3 Al formato de solicitud, se deberá anexar un escrito libre, que contenga la siguiente información: 6.3.1 Datos de identificación, que integre el título del proyecto o protocolo de investigación, nombre del investigador e institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación, así como en su caso, la unidad, departamento o servicios a la que estará adscrita. 6.3.2 Listado de documentos que se entregan en la solicitud |
| Del patrocinador | |
| 5. Carta de aceptación expresa y de no conflicto de interés por parte del Patrocinador para llevar a cabo la investigación | 6.3.2.7 En su caso, carta de aceptación expresa del cargo del patrocinador de la investigación, en la que se requiere estén señaladas y aceptadas las obligaciones y derechos que el proyecto o protocolo de investigación impone al patrocinador. 7.4.5 En caso de que la investigación sea patrocinada por algún organismo público o privado, deberá garantizarse que ello no generará conflictos de intereses que puedan provocar la interrupción del tratamiento para el sujeto de investigación. |
| 6. Carta de delegación de responsabilidades del Patrocinador | Sin información en esta norma |
| 7. Carta de descripción de recursos materiales y humanos que serán destinados a la investigación. | 6.3.2.4 Apoyo externo: nombre de la institución o establecimiento y tipo de apoyo (recursos humanos, materiales, financieros, asesoría, información y otros) 7.4.5 Deberá anexarse al protocolo de investigación una explicación detallada de los recursos con que se cuenta y la forma en que serán proporcionados y distribuidos. |
| 8. Carta de seguimiento y/o | 7.2 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de |

| | |
|--|---|
| plan de Monitoreo y Auditorías por parte del patrocinador. | Investigación, Ética en la Investigación o Bioseguridad, el investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables del seguimiento de la investigación |
| Del protocolo de investigación | |
| 9. Documento de Protocolo | <p>5.2 Todo protocolo deberá contar con autorización de la Secretaría antes de iniciar su desarrollo</p> <p>5.6 Para la autorización de una investigación, el protocolo de investigación debe describir con amplitud los elementos y condiciones que permitan a la Secretaría, evaluar la garantía de seguridad de los sujetos de investigación, en su caso, podrá observar las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.</p> <p>5.10 La justificación de los Protocolos de Investigación debe incluir: la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio.</p> <p>6.2 El protocolo deberá contener como mínimo los siguientes elementos: título del proyecto o protocolo de investigación; marco teórico; definición del problema; antecedentes; justificación; hipótesis; objetivo general; material y métodos; diseño: criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información; referencias bibliográficas; nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados; y otros documentos relacionados con el protocolo de investigación.</p> |
| 10. Documento de Consentimientos y/o Asentimientos Informados | <p>6.3.2.10 A la solicitud de autorización se deberá anexar un modelo de carta de consentimiento informado en materia de investigación.</p> <p>9.2.9 El CEI será el encargado de revisar y en su caso, aprobar la carta de consentimiento informado en materia de investigación, formulada por el investigador principal.</p> <p>10.6 Al formular la carta de consentimiento informado en materia de investigación, el investigador debe cerciorarse de que ésta cumpla con los requisitos y supuestos que se indican en el Reglamento, cuidando que se hagan explícitas la gratuidad para el sujeto de investigación, la indemnización a que tendrá derecho en caso de sufrir daños a su salud directamente atribuibles a la investigación y la disponibilidad del tratamiento médico gratuito para éste, aun en el caso de que decida retirarse de dicha investigación, antes de que concluya.</p> <p>11.3 La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.</p> |
| 11. Carta de la cantidad de insumos que se requieren en cada etapa del estudio cuando aplique insumos de importación | 6.4 La autorización de una investigación para la salud en seres humanos, no autoriza por sí misma la comercialización de los medicamentos, procedimientos o aparatos resultantes, aun cuando se haya oficializado la conclusión de la investigación, mediante la entrega y acuse de recibo del informe final. |

| | |
|---|---|
| 12. Fondo financiero que será destinado para la investigación y/o póliza de seguro para el protocolo de investigación | 5.14 En el presupuesto de la investigación deberá incluirse la disponibilidad de un fondo financiero, así como los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho el sujeto de investigación, en caso de sufrir daños directamente relacionados con la misma; en su caso, este fondo financiero puede ser cubierto con el seguro del estudio. 7.2 El titular de la institución, los Comités, el investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables de cubrir los daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como aquellos daños derivados de la interrupción o suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación. |
| 13. Cronograma de actividades del protocolo de investigación | El protocolo de investigación deberá indicar: 5.8, 5.9 y 6.3.2.2 Duración prevista: señalando mes y año, de las fechas estimadas de inicio y término, así como el periodo calculado para el desarrollo de la investigación. |
| De los comités evaluadores | |
| 14. Registro del (CEI) emitido por CONBIOETICA | 6.3.2.5 Copia simple del formato de inscripción de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso, de Bioseguridad, con acuse de recibo de la Secretaría. |
| 15. Registro del Comité de Investigación (CI) emitido por la COFEPRIS | 9.1.4 El titular de la institución o establecimiento deberá registrar los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad, según corresponda, ante la Secretaría, informar acerca de la modificación, designación o sustitución de alguno de sus miembros y entregar un informe anual de sus actividades, referente a la evaluación de proyectos. |
| 16. Registro del Comité de Bioseguridad (CB) emitido por la COFEPRIS (cuando aplique) | |
| 17. Dictamen favorable de los Comités Evaluadores (CEI y CI) de todos los documentos relacionados al Protocolo | 7.2 El CEI, CI y CB serán responsables del cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya sido emitida; 6.3.2.8 Dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética en la Investigación de la institución o establecimiento en que se llevará a cabo la investigación. En caso de que se incluya el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, será necesario, además, el dictamen favorable del Comité de Bioseguridad. |
| 18. Dictamen favorable del Comité de Bioseguridad (cuando aplique) | |
| 19. Carta de no voto de algún integrante del equipo de investigación que forme parte de los Comités (CEI, CI y CB) | 9.2.3 Los miembros de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad deberán abstenerse de participar en la evaluación y dictamen de sus propias investigaciones. |
| 20. Carta de seguimiento al protocolo de investigación por parte de los Comités | 7.2 El CEI, CI y CB serán responsables del seguimiento de la investigación. 9.2.8 El CEI debe evaluar al inicio y periódicamente, que los proyectos o Protocolos de Investigación, se apegan a los principios éticos y a la normatividad vigente aplicable, de conformidad con el reglamento interno que cada Comité haya elaborado. |

| Del establecimiento donde se efectuará la investigación (centro de investigación) | |
|--|---|
| 21. Autorización de funcionamiento (Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento según sea el caso) del centro donde se efectuará la investigación | 8.1 Toda investigación en seres humanos, deberá realizarse en una institución o establecimiento, el cual deberá contar con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, para proporcionar la atención médica adecuada o en su caso, a través de terceros, ante la presencia de cualquier efecto adverso de la maniobra experimental expresada en el proyecto o protocolo de investigación autorizado |
| 22. Carta de autorización para realizar la investigación, firmada por el titular del centro donde se efectuará la investigación. | A la solicitud para la autorización se deberá anexar: 6.3.2.6 Carta de autorización del titular de la institución o establecimiento para que se lleve a cabo la investigación o parte de ella en sus instalaciones |
| 23. Carta de recursos con los que cuenta el centro para la conducción del protocolo | 6.3.2.4 Apoyo externo: nombre de la institución o establecimiento y tipo de apoyo (recursos humanos, materiales, financieros, asesoría, información y otros) 7.4.5 Deberá anexarse al protocolo de investigación una explicación detallada de los recursos con que se cuenta y la forma en que serán proporcionados y distribuidos. |
| 24. Carta de autorización para la atención de urgencias, firmada por el titular de la institución | 8.6 Toda institución o establecimiento, en el que se lleve a cabo o se pretenda realizar una investigación, debe contar con un servicio para la atención de urgencias médicas. En su caso, se deberá contar con un convenio suscrito con un establecimiento para la atención médica de mayor capacidad resolutive, que a manera de tercero, brinde dicha atención de urgencias. |
| 25. Convenio para atención de urgencias médicas celebrado con otras instituciones (cuando aplique) | |
| 26. Carta de recursos con los que cuenta la institución para la atención de cualquier urgencia médica | 6.3.2.9 Descripción genérica de los recursos con que se cuenta para el manejo de urgencias médicas, de acuerdo con el tipo de estudio de investigación que se desarrolle. La atención médica deberá brindarse con recursos propios o a través de terceros, este hecho se deberá consignar en el contenido de la descripción genérica a que se refiere el presente numeral; y |
| 27. Autorización de funcionamiento (Licencia Sanitaria) de la institución donde se atenderán las urgencias médicas | 8.1 y 8.6 |
| Del investigador principal y el equipo de investigación | |
| 28. Carta de aceptación, confidencialidad, no conflicto de interés y compromiso de reporte de sospechas de reacciones y eventos adversos, | 8.9 y 10.9 El investigador debe informar al CEI de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación. 12.1 y 12.2 La información relacionada con cualquier investigación que el investigador principal entregue a la Secretaría, será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de |

| | |
|---|---|
| <p>fecha y firmada por el investigador principal</p> | <p>investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, en particular, cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.</p> <p>12.3 El investigador principal y los Comités deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación.</p> |
| <p>29. Resumen de la preparación académica y experiencia profesional del investigador principal, acorde al área terapéutica del protocolo de investigación</p> | <p>8.4 Toda institución o establecimiento en cuyas instalaciones se realice una investigación, deberá supervisar y garantizar que su desarrollo esté a cargo de profesionales de la salud, con apego a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.</p> <p>10.1 La conducción de toda investigación, estará a cargo del investigador principal, el cual deberá ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia probada en la materia, que le permitan dirigir la investigación que pretenda realizar.</p> |
| <p>30. Documentación legalmente expedida y registrada por las autoridades educativas competentes (Cédula profesional).</p> | <p>10.4.1 Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo, así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores.</p> |
| <p>31. Resumen de la preparación académica y experiencia profesional del equipo que participará en la conducción del protocolo, acorde al área terapéutica del protocolo de investigación</p> | <p>8.4 Toda institución o establecimiento en cuyas instalaciones se realice una investigación, deberá supervisar y garantizar que su desarrollo esté a cargo de profesionales de la salud, con apego a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.</p> <p>10.4 Es atribución del investigador principal, seleccionar y especificar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación.</p> |
| <p>32. Cédulas profesionales del equipo de investigación</p> | <p>10.4.1 Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo, así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores.</p> |
| <p>33. Carta de delegación de actividades (firmada por el investigador principal y cada integrante del equipo de investigación)</p> | <p>10.4.1 Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo, así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores.</p> |
| <p>Del producto de investigación</p> | |
| <p>34. Manual del investigador o documento equivalente que incluya, Información preclínica y clínica previamente obtenida</p> | <p>5.10 La justificación de los Protocolos de Investigación debe incluir: la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio.</p> |
| <p>35. Documento en el que se exprese la información necesaria para asegurar que los productos en investigación cumplen con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)</p> | <p>Sin información en esta norma</p> |

| | |
|--|-------------------------------|
| (cuando aplique) | |
| 36. Estudios de estabilidad, que se están llevando a cabo estudios de estabilidad del producto de acuerdo con la Normatividad vigente aplicable (cuando aplique) | Sin información en esta norma |
| Otros | |
| 37. Los demás que señale la Regulación Sanitaria vigente en Materia de Investigación para la Salud en Seres Humanos | Sin información en esta norma |

Tabla 5. Componentes de una Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A^{3, 18}

El Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas se puede obtener de la página de la COFEPRIS en la sección del Centro Integral de Servicios (CIS) <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/formatos-vigentes>

En la misma página se encuentra un instructivo para el correcto llenado del formato acorde al tipo de solicitud que se requiere realizar.

En el caso de la solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A, se tiene que llenar la siguiente información:

1. Homoclave, nombre y modalidad del trámite: COFEPRIS-04-010-A, solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos, modalidad A.- Medicamentos, Biológicos y Biotecnológicos.
2. Datos del propietario de quien esté realizando la solicitud
3. Domicilio fiscal del propietario que está realizando la solicitud
4. Modificación y/o prórroga: NA
5. Datos del producto: NA

6. Información para certificados: NA
7. Información para protocolo de investigación: llenar que el tipo de protocolo a realizar es nuevo y completar la información referente al protocolo y el o los centros de investigación participantes.
8. Información para registro sanitario de insumos para la salud: NA
9. Información para importación, exportación y otras autorizaciones: NA
10. Información para la autorización de terceros: NA
11. Datos de la persona que realiza tatuajes, micropigmentación y/o perforaciones:
NA

Al final del formato se debe responder si los datos o anexos pueden hacerse públicos, y el propietario, representante legal, o responsable sanitario, debe firmar y escribir su nombre.



Esquema 1. Secciones del Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas que deben ser llenadas en una Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A.²⁷

La tarifa del pago de derechos para que la COFEPRIS procese la solicitud es actualizada cada año, esta información es publicada en su página web. Para el caso de este tipo de solicitudes el costo en el año 2023 es de \$7,240.60 pesos mexicanos y debe pagarse la cantidad redondeada de \$7,241 pesos.

Al integrar todos los componentes del trámite en un “dossier”, la COFEPRIS solicita

incluir el documento original y dos copias del Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas y del pago de derechos. En cuanto al escrito libre se incluye el documento original y de todos los demás documentos se incluye 1 copia.²⁸

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

Cuando el ensayo se está llevando a cabo, los documentos principales del estudio pueden sufrir actualizaciones, las nuevas versiones de los documentos generados tienen que ser aprobados por el Comité de Ética en Investigación, el Comité de Ética y el Comité de Bioseguridad (si aplica), para posteriormente ser autorizados por la COFEPRIS y poder implementarse en los centros de investigación autorizados para la conducción del ensayo clínico. La solicitud de autorización de estos documentos se realiza mediante la “Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación”, homoclave COFEPRIS-09-012.

Las modificaciones son cualquier cambio de tipo administrativo que no altere el proyecto o protocolo de investigación, por ejemplo: cambio de domicilio, razón social, cambio en la integración del equipo o grupo de trabajo del investigador, entre otros.³

Las enmiendas son 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. Cuando el investigador principal desee efectuar enmiendas, debe solicitar

a la Secretaría una nueva autorización. 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.

7.2.1 Inclusión de nuevo centro

Una vez el ensayo clínico está autorizado para ser conducido en México, más centros de investigación se pueden sumar; para realizar esta solicitud se requiere presentar una "Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación para Inclusión de nuevo centro". La información requerida en el "dossier" de este trámite se encuentra en la Tabla 6.

Aun cuando no se cuente físicamente con el oficio de autorización del ensayo clínico, se pueden someter trámites vinculados a la solicitud inicial siempre y cuando refiera el número de ingreso o presente copia simple de la solicitud inicial en todos los trámites subsecuentes.²⁹

7.2.2 Enmienda al protocolo

Uno de los documentos susceptibles a enmienda es el protocolo. El proyecto o protocolo, es el documento que describe la propuesta de una investigación para la salud en seres humanos, integrado al menos por los capítulos de: planeación, programación, organización y presupuesto; 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.³ Cuando existe una enmienda al protocolo actual, es necesario avisar a la COFEPRIS para la aprobación de esta enmienda.

7.2.3 Enmienda a información clínica y/o preclínica previa (manual del investigador)

Otro documento susceptible a enmienda es el Manual del Investigador y cuando una enmienda a este manual es emitida, también es necesario avisar a la COFEPRIS. En este documento se encuentra un resumen de la información preclínica y clínica previamente obtenida, que justifique el uso del producto, la dosis, forma farmacéutica, vía de administración, velocidad de administración, población de estudio, etc. El resumen deberá contener para cada referencia citada mínimo la siguiente información:

- Características del producto (forma farmacéutica, características fisicoquímicas, fórmula, vía e intervalo de administración, etc.)
- Información respecto a fabricación, etiquetado, almacenamiento, envase, estabilidad (si aplica)
- Información preclínica y clínica disponible respecto a:
 - a) Absorción, distribución, metabolismo y eliminación
 - b) Toxicología, genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogénesis, etc.
- Información clínica disponible respecto a: Seguridad, datos de reacciones y eventos adversos
- Eficacia, Interacciones con medicamentos, Interacciones con alimentos, Determinación de dosis, resumen de estudios clínicos previos, etc.²⁹

7.2.4 Enmienda a formato de consentimiento y/o asentimiento informado

El otro documento susceptible a enmienda y de ser el caso también es necesario dar aviso a la COFEPRIS, es la carta de consentimiento informado en materia de investigación, firmado 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.³

7.2.5 Enmienda de seguridad

Los documentos del ensayo clínico pueden sufrir modificaciones debido a la actualización de información clínica y/o preclínica previa, dando como resultado una enmienda de seguridad. Estas enmiendas también deberán ser notificadas a la COFEPRIS, más podrán aplicarse inmediatamente a juicio del Investigador en los casos en que se advierta algún riesgo o daño a la salud e integridad o en condiciones que amenazan la vida del sujeto participante en la investigación, 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.³

La solicitud de autorización de esta enmienda deberá ser presentada ante la COFEPRIS en un plazo no mayor de 20 días hábiles después de la aplicación de la misma. Los

comités revisores y la COFEPRIS podrán hacer una revisión expedita y emitir el dictamen correspondiente.³⁰

7.2.6 Cambios asociados a los Comité(s) (cambio de Comité, cambio de razón social y/o dirección)

Cuando el estudio se encuentra en conducción, los Comités Evaluadores que inicialmente aprobaron el estudio pueden sufrir ciertos cambios, como, por ejemplo, cambio de razón social y/o dirección. Esto conlleva a que su registro de la CONBIOÉTICA o la COFEPRIS se actualice. En el formato de consentimiento y/o asentimiento informado se encuentra la dirección de los Comités Evaluadores, así como su razón social, por lo que se genera una nueva versión de estos documentos. Debido a estos cambios se debe someter una enmienda a la COFEPRIS, en donde se notifique la información actualizada de los Comités Evaluadores y se someta a autorización las nuevas versiones generadas de los Formatos de Consentimiento Informado.

Otro escenario es que los Comités Evaluadores pierdan la vigencia de los registros emitidos por la CONBIOÉTICA o la COFEPRIS y el Ministerio de Salud decida no renovar sus registros, ocasionando que el ensayo clínico tenga que utilizar otros Comités para que revisen los documentos generados y para que den seguimiento continuo al ensayo. Los registros vigentes del nuevo CEI, CI y CB (si aplica), así como las cartas de renuncia de los Comités anteriores, las cartas de aceptación de los nuevos Comités, y las nuevas versiones de Formatos de Consentimiento y/o Asentimiento Informado, se deben someter a la COFEPRIS.

7.2.7 Cambio de investigador principal, o cambios asociados a la Institución o establecimiento donde se realiza la investigación

Cuando el domicilio, razón social, o investigador principal del centro de investigación cambia, las versiones de los Formatos de Consentimiento Informado se actualizan para reflejar la nueva información. En el caso de cambio de investigador principal, se debe proporcionar a la COFEPRIS toda la información que acredite la preparación académica y experiencia profesional del investigador principal, y en el caso de que el centro cambie de domicilio, se debe entregar a la COFEPRIS la documentación que respalde que se cuenta con los recursos e instalaciones necesarias en el nuevo domicilio.

Cuando existe una actualización en el protocolo, manual del investigador, o del formato de consentimiento y/o asentimiento informado, y por consecuencia se genere una nueva versión del documento, la nueva versión se debe someter a la COFEPRIS. El contenido de los “dossiers” de los diversos tipos trámites bajo la modalidad de enmienda que se pueden generar debido a estas actualizaciones, se encuentra descrito en la Tabla 6. Este contenido es requerido para las enmiendas solicitadas en los estudios clínicos de fases.

| Documento | A | B | C | D | E | F | G |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| De la solicitud | | | | | | | |
| Documento que acredite la personalidad legal del solicitante | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Pago de Derechos | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Escrito de solicitud | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

| Del patrocinador | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Copia simple de la autorización del Protocolo de Investigación en Seres Humanos o copia del simple de la papeleta de la solicitud inicial de autorización de protocolo de investigación | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Copia simple de la autorización de la inclusión del centro de investigación (si aplica) | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Copia simple de la autorización del centro de investigación del cual se está haciendo el cambio de Comité, Institución o Investigador Principal | | | | | | ✓ | ✓ |
| Del protocolo de investigación | | | | | | | |
| Documento de Protocolo actualizado y listado de cambios | | ✓ | | | ✓ | | |
| Documento de Consentimientos y/o Asentimientos Informados actualizados y listado de cambios | ✓ | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| De los comités evaluadores | | | | | | | |
| Registro del CEI emitido por CONBIOETICA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Registro del CI emitido por la COFEPRIS | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Registro del CB emitido por la COFEPRIS (cuando aplique) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Dictamen favorable de los Comités Evaluadores (CEI y CI) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Dictamen favorable del CB (cuando aplique) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Carta de no voto de algún integrante del equipo de investigación que forme parte de los Comités (CEI, CI y CB) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Carta de seguimiento al protocolo de investigación por parte de los Comités | ✓ | | | | | ✓ | |
| Carta renuncia de los anteriores Comités revisores, exponiendo el motivo de renuncia, para cambio de comité. | | | | | | ✓ | |
| Carta aceptación de los nuevos Comités revisores, para cambio de comité. | | | | | | ✓ | |
| Carta expresa de No Conflicto de Interés y confidencialidad, firmada por todos y cada uno de los miembros externos del Comité Evaluador, asistentes en la revisión y aprobación del protocolo, para cambio de comité. | | | | | | ✓ | |
| Del establecimiento donde se efectuará la investigación (centro de investigación) | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Autorización de funcionamiento del centro | ✓ | | | | | | ✓ |
| Carta de autorización para realizar la investigación, firmada por el titular del centro | ✓ | | | | | | ✓ |
| Carta de recursos con los que cuenta el centro para la conducción del protocolo | ✓ | | | | | | ✓ |
| Carta de autorización para la atención de urgencias, firmada por el titular de la institución | ✓ | | | | | | ✓ |
| Convenio para atención de urgencias médicas celebrado con otras instituciones (cuando aplique) | ✓ | | | | | | ✓ |
| Carta de recursos con los que cuenta la institución para la atención del cualquier urgencia médica | ✓ | | | | | | ✓ |
| Autorización de funcionamiento (Licencia Sanitaria) de la institución donde se atenderán las urgencias médicas | ✓ | | | | | | ✓ |
| Del investigador principal y el equipo de investigación | | | | | | | |
| Carta de aceptación, confidencialidad, no conflicto de interés y compromiso de reporte de sospechas de reacciones y eventos adversos, fechada y firmada por el investigador principal | ✓ | | | | | | ✓ |
| Resumen de la preparación académica y experiencia profesional del investigador principal | ✓ | | | | | | ✓ |
| Cédula profesional del investigador principal | ✓ | | | | | | ✓ |
| Resumen de la preparación académica y experiencia profesional del equipo de investigación | ✓ | | | | | | |
| Cédulas profesionales del equipo de investigación | ✓ | | | | | | |
| Carta de delegación de actividades | ✓ | | | | | | ✓ |
| Del producto de investigación | | | | | | | |
| Manual del investigador actualizado y listado de cambios | | | ✓ | | ✓ | | |
| Otros | | | | | | | |
| Los demás que señale la Regulación Sanitaria vigente en Materia de Investigación para la Salud en Seres Humanos | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Tabla 6. Componentes de una Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación COFEPRIS-09-012^{3, 30, 31, 32, 33}

A= Inclusión de nuevo centro; B= Enmienda al protocolo; C= Enmienda al manual del investigador; D= Enmienda a formato de consentimiento y/o asentimiento informado; E=

Enmienda de Seguridad; F= Cambios asociados a los comité(s); G= Cambio de investigador principal, o cambios asociados a la Institución o establecimiento donde se realiza la investigación

Las enmiendas a protocolo, manual del investigador, formato de consentimiento y/o asentimiento informado, y de seguridad, se pueden solicitar mediante una "aprobación multicéntrica". El escrito libre deberá listar todos los centros a los que se les aplicará la enmienda y hacer referencia a su número de oficio de aprobación o en caso de aún no contar con él, listar el número de entrada. En caso de que se generen versiones de la carta de consentimiento específicas para el centro, éstas deben ser sometidas por separado para su autorización.³⁰

En el caso de la Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación COFEPRIS-09-012, se tiene que llenar la siguiente información en el Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas:

1. Homoclave, nombre y modalidad del trámite: COFEPRIS-09-012, Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación, modalidad A.- Medicamentos, Biológicos y Biotecnológicos.
2. Datos del propietario de quien esté realizando la solicitud
3. Domicilio fiscal del propietario que está realizando la solicitud
4. Modificación y/o prórroga: seleccionar modificación e ingresar el número de documento al que hace referencia la solicitud.
7. Información para protocolo de investigación: llenar que el tipo de protocolo a realizar es modificación o enmienda y completar la información referente al protocolo y el o los centros de investigación participantes.

Las secciones 5, 6, 8, 9, 10, y 11, no aplican para esta solicitud.



Esquema 2. Secciones del Formato de Autorizaciones Certificados y Visitas que deben ser llenadas en una Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación.²⁷

El costo del pago de derechos para realizar la solicitud de cualquier enmienda o modificación al ensayo clínico al año 2023 es de \$5,430.45 pesos mexicanos y debe pagarse la cantidad redondeada de \$5,430 pesos.³⁴

7.3 Informes técnicos parciales e informes técnicos finales

Para dar seguimiento a los ensayos clínicos, la COFEPRIS solicita que se presente el informe técnico parcial por lo menos al año de la fecha del oficio de autorización inicial, y esto debe realizarse anualmente hasta cerrar el ensayo presentando el informe técnico final.

De acuerdo con la NOM-012-SSA3-2013 el Informe técnico parcial y el informe técnico final son documentos que debe presentar el investigador principal a la Secretaría de Salud conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma. El primero se debe presentar en cualquier tiempo o al menos una vez al año, para comunicar los avances y resultados parciales de una investigación; y el segundo para comunicar los resultados finales de un protocolo o proyecto de investigación, así como, los principales hallazgos obtenidos al inicio, durante y al final de la ejecución. En el numeral 7.4.2 de esta norma

se aclara que el investigador principal deberá entregar una copia de cada informe a los titulares de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso de Bioseguridad, de la institución o establecimiento donde se realiza la investigación.³ En la práctica habitual, el Investigador principal se apoya del patrocinador o de la Organización de Investigación por Contrato (CRO por sus siglas en inglés) para elaborar y enviar a la COFEPRIS estos informes.

Presentar estos informes es de suma importancia para que el Ministerio de Salud pueda darles un correcto seguimiento a los Protocolos de Investigación. Acorde con el numeral 7.4.4 de la NOM-012-SSA3-2013, cuando de la información contenida en los reportes técnico-descriptivos o de la confirmación de algún hecho, se pueda comprobar que la investigación no se ha realizado con apego al proyecto o protocolo de investigación inicial, la autoridad sanitaria podrá revocar dicha autorización y suspender la investigación.³

El 01 de junio de 2017 en la página web de la COFEPRIS, en la sección de documentos, se publicó una Guía para la presentación de la información de los Informes Técnico-Descriptivos (anexo 1), en donde se establecen los requisitos para la presentación de la información que deberá contener el Informe Técnico Parcial de un estudio según lo establecido en la NOM-012-SSA3-2013.³⁵

Los informes técnico-descriptivos parciales o finales deberán contener como mínimo los siguientes elementos:

| Sección de la Guía | Elementos | Fundamento en la NOM-012-SSA3-2013 |
|---|--|---|
| 1. Datos del estudio | Razón Social del Usuario | 7.4.1.1 Datos de identificación, entre los que se incluirá el carácter parcial o final del informe, la fecha de inicio del estudio y la fase, periodo o etapa del estudio en relación con los resultados o avances reportados de que se trate |
| | Patrocinador | |
| | Título del Protocolo de Investigación | |
| | Número de Protocolo | |
| | Acrónimo (si aplica) | |
| | Estatus del estudio (finalizado o en curso) | |
| | Número de sujetos enrolados a nivel global | |
| | Número de sujetos enrolados a nivel local | |
| | Fecha del primer enrolamiento (a nivel local) | |
| Fecha de corte del estudio (a nivel local) | | |
| 2. Centro de Investigación participantes | No. Oficio de Autorización | 7.4.1.1 Datos de identificación |
| | Razón Social de los Centros de Investigación autorizados | |
| | Nombre del Investigador Principal | |
| | Estatus de sujetos | |
| 3. Enmiendas y Modificaciones durante el desarrollo del estudio | Documento, Número de Versión y Fecha del Documento | Sin información |
| | Número de Oficio de Autorización | |
| | Fecha de Autorización e implementación | |
| 4. Material y métodos | Resumen de los procedimientos del estudio y/o Cronograma del estudio | 7.4.1.2 Material y métodos, mencionando los aparatos e instrumentos y haciendo referencia a los mecanismos de |

| | | |
|---|---|--|
| | | control de calidad y seguridad con que fueron utilizados |
| 5. Resumen de Reportes de RAM's y EA's. | Anexo I. Acuse emitido por el CNFV. | 8.7 El titular de la institución o establecimiento, debe notificar a la Secretaría, cualquier efecto adverso derivado de la maniobra experimental, en un plazo máximo de 15 días hábiles |
| 6. Resultado y Conclusiones | Resultado (Eficacia y Seguridad) y Conclusiones | 7.4.1.3 Resultados, mismos que deberán presentarse en forma descriptiva, a los que deberá anexarse el análisis e interpretación correspondientes 7.4.1.4 Conclusiones, las cuales deberán describir si tuvieron o no relación con la o las hipótesis, así como con los objetivos planteados en el proyecto o protocolo de investigación |
| 7. Referencias Bibliográficas | Referencias Bibliográficas | 7.4.1.5 Referencias bibliográficas, se deben incluir sólo aquellas que sirvieron de base para la planeación y ejecución de la investigación, así como para el análisis de los resultados |
| 8. Anexos | Anexo I. Acuse emitido por el CNFV | 7.4.1.6 Los anexos que el investigador considere necesarios para el sustento del informe técnico-descriptivo o los que requiera la institución o establecimiento en donde se lleve a cabo la investigación |
| | Anexo II. Ficha Técnica del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC). | |
| | Anexo III. Copia simple de la Carta de Delegación de Responsabilidades | |
| | Anexo IV. Materiales para el Paciente | |
| | Otros Anexos. Los que el investigador considere necesarios para el sustento del informe técnico-descriptivo | |

Tabla 7. Componentes de un Informe Técnico Parcial y Final^{3, 35}

El Anexo II de los Informes, corresponde a la Ficha Técnica actualizada del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC), la cual se completa en la página web

<http://siipris03.cofepris.gob.mx/RegNacEnsClinicos/> y la Ficha Técnica se obtiene de <http://siipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.a>

sp

El RNEC es una base de datos electrónica establecida en 2013, que incluye todas las “Solicitudes de Autorización de Protocolos de Investigación en Seres Humanos” sometidas en 2013 ante el CIS de la COFEPRIS. Este sitio está disponible a través de la página web de la COFEPRIS, y constituye la interfaz mediante la cual los responsables en México de la conducción del estudio complementan la información del estudio que arroja el sistema interno de atención de trámites de la COFEPRIS.

La información que despliega el RNEC pretende tener disponibilidad de la información, e informar de manera general a toda la comunidad de usuarios (de profesión médica o no) sobre los estudios clínicos que involucran seres humanos o muestras biológicas derivadas de ellos que se conducen en el país y fueron sometidos a la COFEPRIS.

Una vez que se recibe el oficio de aprobación inicial de un ensayo clínico, el usuario cuenta con 5 días hábiles a partir de que recogió el oficio para ingresar al sistema y llenar la información complementaria.

El RNEC está dividido en 2 secciones:

- I. Complemento de su Solicitud

En esta sección se completan los datos del “Estudio en General”. Esta información es pública y es la que aparece en la “Ficha Técnica del Ensayo Clínico”. Esta sección a su vez está dividida en 3 etapas:

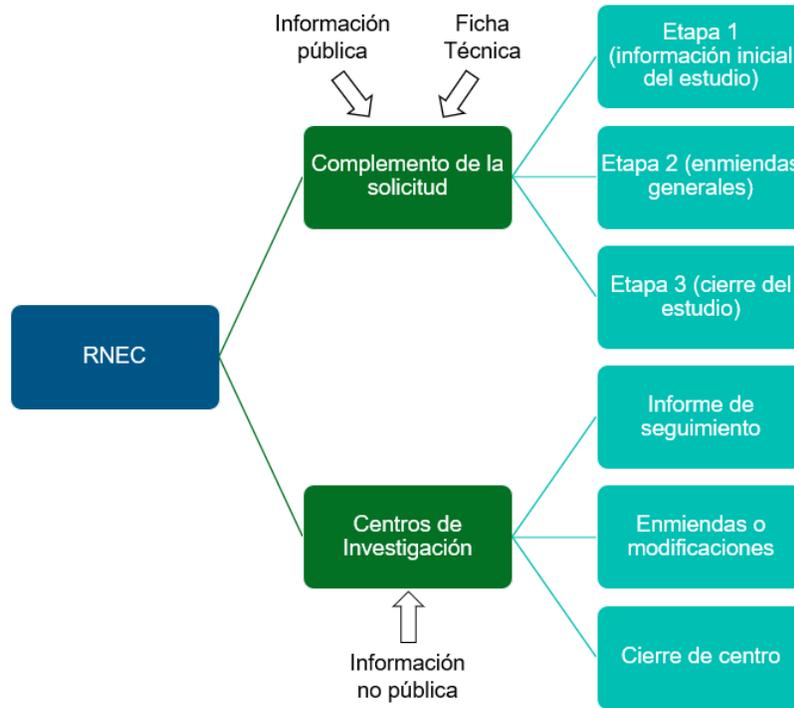
- Etapa 1. La cual se debe completar una vez recibido el oficio de autorización inicial. Está conformada por 15 campos como complemento de la información inicial del estudio: otros números de identificación del estudio, países de reclutamiento potencial, intervenciones, medio de contacto público, título público del protocolo, objetivo general del estudio, criterios de inclusión clave, criterios de exclusión clave, fecha programada del primer enrolamiento, variables primarias a evaluar, tamaño de muestra global, tamaño de muestra local, estatus de reclutamiento general del estudio, estado general del estudio, y referencias base para el desarrollo del estudio.
- Etapa 2. Se completa cuando se desea ingresar informes de enmiendas o modificaciones generales al protocolo o de seguridad. Para cada caso se indicará el número y/o versión de la enmienda, la fecha en que aplicó, así como el resumen del contenido de la enmienda.
- Etapa 3. Se completa sólo cuando el estudio haya finalizado. En esta etapa se agregan los resultados del estudio.

II. Centros de Investigación

En esta sección se llenan los datos del estudio para cada centro de investigación autorizado donde se conducirá la investigación. Esta sección a su vez está dividida en 4 partes:

- Informes de seguimiento (estatus de reclutamiento)
- Enmiendas o modificaciones: de seguridad, administrativas, del manual del investigador, al protocolo.

- Informe de cierre
- Ficha del centro³⁶



Esquema 3. Información complementaria en el RNEC de un ensayo clínico.³⁶

Para el presente trabajo se realizó una búsqueda por entidad federativa de los estudios clínicos registrados en el RNEC mediante las “Solicitudes de Autorización de Protocolos de Investigación en Seres Humanos” sometidas a partir del 2013 ante el CIS de la COFEPRIS hasta el 22 de julio de 2023. La información presentada contempla todos los tipos de estudios clínicos con estatus de reclutamiento finalizado o reclutando:

| Entidad federativa | Número de estudios registrados |
|---------------------|--------------------------------|
| Aguascalientes | 36 |
| Baja California | 41 |
| Baja California Sur | 1 |
| Campeche | 1 |
| Chiapas | 2 |

| | |
|------------------|------|
| Chihuahua | 44 |
| Ciudad de México | 1527 |
| Coahuila | 10 |
| Colima | 1 |
| Durango | 35 |
| Estado de México | 77 |
| Guanajuato | 37 |
| Guerrero | 7 |
| Hidalgo | 23 |
| Jalisco | 632 |
| Michoacán | 169 |
| Morelos | 39 |
| Nayarit | 1 |
| Nuevo León | 595 |
| Oaxaca | 28 |
| Puebla | 90 |
| Querétaro | 74 |
| Quintana Roo | 3 |
| San Luis Potosí | 76 |
| Sinaloa | 22 |
| Sonora | 2 |
| Tabasco | 1 |
| Tamaulipas | 5 |
| Tlaxcala | 1 |
| Veracruz | 19 |
| Yucatán | 45 |
| Zacatecas | 0 |

Tabla 8. Estudios registrados en el RNEC por entidad federativa del 2013 al 22 de julio del 2023

El 21 de abril de 2020, en el blog de la COFEPRIS, se publicaron las medidas extraordinarias en relación con los Estudios Clínicos ante la Pandemia de COVID-19, con el objetivo de garantizar la seguridad de los sujetos de investigación involucrados en todos los estudios clínicos realizados en el país ante la contingencia establecida por la Secretaría de Salud derivada de la pandemia por el COVID-19.

Dentro de estas medidas, se estableció la siguiente, agregando otro componente a la sección de “Otros Anexos” de los Informes Técnicos Parciales y Finales que se someten a la COFEPRIS:

Durante la duración de la emergencia de salud pública relacionada con el COVID-19, el titular del estudio en México deberá de establecer un Plan de Mitigación del Riesgo a los sujetos de investigación en cada uno de los protocolos autorizados, evaluando métodos alternativos de seguridad para el seguimiento del protocolo de investigación. Las desviaciones en la conducción del protocolo que se presenten por esta emergencia se deberán de notificar junto con un Plan de Mitigación de Riesgos en el Informe Parcial o Final respectivo del protocolo.³⁷

Una vez listo el “dossier” correspondiente, los Informes parciales y finales se someten a la COFEPRIS mediante el un "Escrito Libre", sin costo para el usuario. El CIS les asignará un “número de ingreso” con su respectiva papeleta impresa que deberán conservar para cualquier seguimiento y para recoger su respuesta de la información presentada "Acuse de recibo", el cual no debe interpretarse como una autorización.³⁵

8. Ingreso de trámites a la COFEPRIS y su resolución

8.1 Presentación y organización de la información

En la “Guía para el ingreso de Protocolos de Investigación” se menciona que la información de todos los trámites debe presentarse de acuerdo con la “Guía para el ingreso de trámites”, publicada en la página web de la COFEPRIS el día 20 de febrero de 2020, la cual establece las reglas de presentación y organización que deben exhibir los diversos trámites que se ingresan en cualquiera de sus etapas.

Los siguientes puntos se tienen que tomar en cuenta para la preparación y presentación del “dossier” de las solicitudes de ingreso de trámites con homoclave COFEPRIS-04-010 y COFEPRIS-09-012:

Presentación física

Del agrupamiento:

- Los trámites o escritos deben presentarse en legajos con pastas del color acorde al tipo de trámite (Tabla 8), sujetos con postes metálicos.
- Las correcciones internas solo van engrapadas.
- La identificación de los legajos debe ser acorde al asunto al cual corresponden e incluir la razón social del solicitante, nombre del insumo (Denominación Distintiva o Denominación Genérica) y Número de legajo, bajo el formato de Legajo X de Y e indicar los folios que lo integran.
- Para los documentos comunes debe evitarse el uso de protectores de hojas. Para los documentos especiales como los oficios de autorización (documentos

originales que no deben ser perforados), se pueden colocar protectores de hojas. En el caso de los medios digitales, deben colocarse dentro de protectores junto con una hoja que describa al CD/memoria USB.

- Las perforaciones para sujetar los documentos no deben invadir información relevante, en el caso de incluir sellos estos no deben ser perforados.
- El número de legajos es ilimitado, con un máximo permitido por legajo de 500 hojas.
- Es recomendable que las hojas estén impresas por ambos lados y la colocación de la leyenda “Sin texto” en el anverso de hojas que contengan información solamente de un lado.

| Área | Tipo de trámite | Color de pastas externas |
|---------------------------------------|---|--------------------------|
| Ensayos clínicos: Estudios de fase | Estudios de fase - Nuevos - Modalidad A, B, o D | Verde Oscuro |
| | Estudios de fase – Enmiendas | Morado |
| | Estudios de fase – Modificaciones | Amarillo |

Tabla 9. Color de pasta acorde al tipo de trámite a ingresar.¹⁹

Del foliado:

- Todas las hojas deben foliarse de menor a mayor de forma ascendente por un solo lado de la hoja en el extremo superior derecho en un color y tamaño que permita distinguirlo fácilmente del resto del texto.
- Antes de foliar es necesario verificar que los documentos se encuentren ordenados, completos, sean legibles y sin duplicados innecesarios.
- No se aceptan foliados a mano.

Del tamaño de los documentos:

- Todas las hojas del trámite deben ser tamaño carta, los documentos legales u originales pueden ser tamaño oficio o A4.

Integración

Al ingresar las solicitudes es necesario que se identifiquen las homoclaves correctas, presentando la evidencia de cumplimiento de los requisitos publicados para cada homoclave en el Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud.

Toda la documentación debe presentarse en idioma español conforme al art. 153 del RIS. La información debe ordenarse conforme a la lista de requisitos de cada trámite, oficio de prevención o requerimiento y entregarse en una sola exhibición.

Para solicitudes, presentar los documentos en el siguiente orden:

- Carátula del Trámite, en la cual se debe indicar para todos los trámites (nuevos y enmiendas), que el trámite es referente a Estudio de Fases. Para las enmiendas de los Estudios de Fase se debe indicar si se trata de una modificación, enmienda a documentos previamente autorizados, inclusiones de centro de investigación o cambios de: centro de investigación, comités o centros de atención de urgencias médicas.
- Formato de solicitud
- Pago de derechos
- Tabla de contenido

- Información correspondiente a los requisitos del trámite

Para escritos libres y respuestas de oficios

- Carátula del Escrito
- Escrito con descripción breve del motivo de su ingreso
- Tabla de contenido
- En escritos muy breves se omite la pasta exterior, los postes y la tabla de contenido¹⁹

Adicional a la presentación en físico, presentar toda la documentación en formato electrónico en USB o CD.²⁹

8.2 Ingreso del trámite al CIS

Cuando se tiene listo el “dossier” del trámite que se desea someter a la COFEPRIS, se debe ingresar adecuadamente en el Centro Integral de Servicios (CIS), a fin de que sea transferido a las áreas técnicas en tiempo y forma a efecto de que los responsables de atenderlos reciban los trámites para su evaluación y resolución.²⁰

Para ingresar el trámite al CIS, se debe agendar una cita en el sistema electrónico de solicitud de citas (<https://citas.cofepris.gob.mx/>). En el sistema se ingresa con efirma, o con usuario y contraseña. Una vez generada la cita, el usuario tiene que presentarse el día solicitado con una identificación oficial vigente con fotografía y el comprobante de cita impreso que generó el sistema electrónico de citas, así como el trámite o los trámites a

ingresar junto con la documentación y los requisitos indicados para cada uno de ellos, en las instalaciones del Centro Integral de Servicios (CIS), ubicado en la Planta Baja del edificio de la COFEPRIS que se encuentra en la calle de Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles, Benito Juárez, CP 03810, en la Ciudad de México.³⁸

Una vez sometida la solicitud, el CIS asignará un “número de ingreso” con su respectiva papeleta impresa, la cual se tiene que conservar para cualquier seguimiento y para recoger la respuesta del trámite.²⁹

8.3 Resolución por la COFEPRIS

Para visualizar el estado del trámite ingresado, en la página de la COFEPRIS, dentro de la sección del CIS, hay un apartado titulado “Resoluciones Disponibles”, en la cual se debe ingresar el número de tu trámite (14 dígitos alfanuméricos) en la siguiente liga para conocer el estatus de la resolución:
<http://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/EstadoTramite/Default.aspx>³⁸

El Área de Ensayos Clínicos podrá emitir un oficio de resolución como “autorización” o “prevención” a su solicitud según la evaluación de la información sometida y el cumplimiento de los requisitos en materia de investigación para la salud.

Si la resolución es un “oficio de autorización”, se recibirá adjunto un sobre de carácter confidencial con la clave de acceso al el RNEC para actualizar la información en dicho sistema.

Si la resolución es “oficio de prevención”, se deberá dar respuesta a lo citado en dicho oficio mediante un escrito de seguimiento, en un plazo no mayor a 30 días naturales a partir de la recepción del oficio. Si se supera el tiempo establecido en el oficio de resolución no se podrá ingresar información posterior y se dará por concluido el trámite. Asimismo, si no se presenta en forma lo solicitado en el oficio de resolución, el trámite se dará por concluido y desechado.

Si se recibe un oficio emitido por la COFEPRIS con algún error, se podrá someter la solicitud de corrección interna en un plazo no mayor a 30 días naturales a partir de la recepción del oficio.²⁹

8.4 Tiempos de respuesta

La COFEPRIS publicó en su blog, el 31 de marzo del 2021, un comunicado a la población referente a cambios en sus procesos de atención a las solicitudes de autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos, para agilizar tiempos de respuesta y promover la innovación. Estos cambios a los procesos de revisión y autorización contemplan una simplificación administrativa, mayor fortalecimiento a los procesos de vigilancia sanitaria, y reconocen el trabajo de los Comités de Ética, Investigación y Bioseguridad.

Con esta simplificación, los plazos se reducen a no más de 30 días hábiles, dependiendo del trámite ingresado. Los plazos se establecerán conforme a lo siguiente:

- I. Las autorizaciones de nuevos protocolos pasan de 90 días a 30 días.

- II. Las enmiendas con impacto en la conducción del estudio pasan de 90 a 20 días.
- III. Las enmiendas administrativas se reducirán de 90 a 10 días.

Los cambios se centran en 6 homoclaves enfocados en las solicitudes de autorización de ensayos clínicos en seres humanos.³⁹ Entre esas 6 homoclaves se incluye a la que está orientando el presente trabajo (COFEPRIS-04-010-A: farmoquímico, biológicos y biotecnológico).

9. Discusión

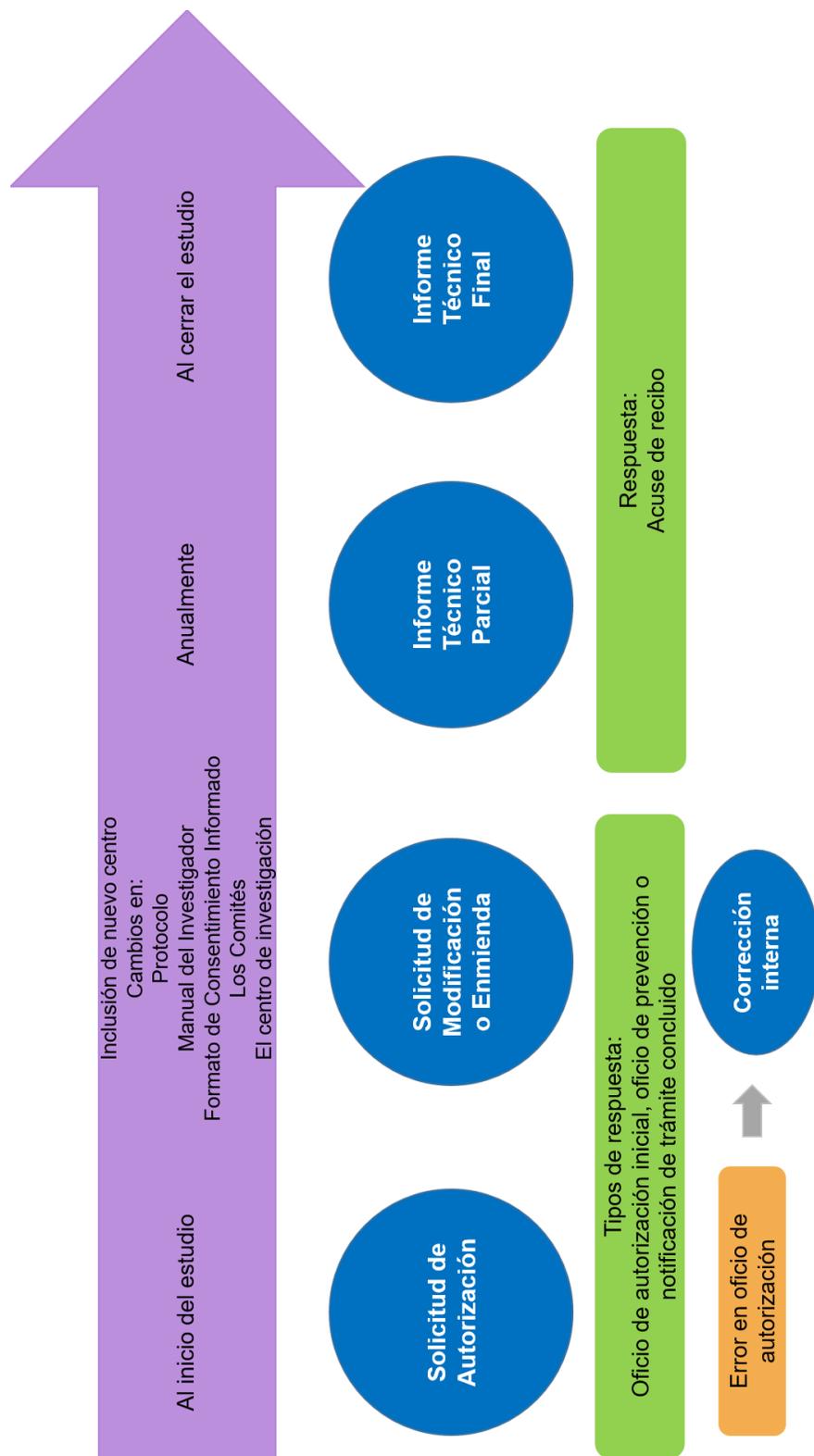
Descubrir medicamentos para enfermedades que no tienen un tratamiento establecido, encontrar nuevas y mejores terapias o medicamentos innovadores que presenten beneficios para los pacientes, o continuar evaluando la seguridad de los medicamentos que se encuentran ya comercializados, es de suma importancia para promover la salud y velar por bienestar de la población. La Investigación Clínica es una herramienta muy importante para desarrollar los puntos mencionados, resultando obligatorio cumplir con la regulación nacional e internacional existente en materia de investigación con el fin de proteger la seguridad, el bienestar y los derechos de los seres humanos que participan en un estudio clínico.

Como se menciona en el tema desarrollado en la sección 4 del presente trabajo, la regulación existente establece criterios y lineamientos con el fin de respetar los principios científicos y éticos, y garantizar la dignidad y el bienestar de los sujetos participantes en estudios clínicos. A nivel internacional se cuenta con las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación en Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS) y la Guía para las Buenas Prácticas Clínicas. A nivel nacional se cuenta con la Ley General de Salud (LGS), el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RLGSMIS), 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 NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia, la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 Del expediente clínico, y los Acuerdos y guías en la

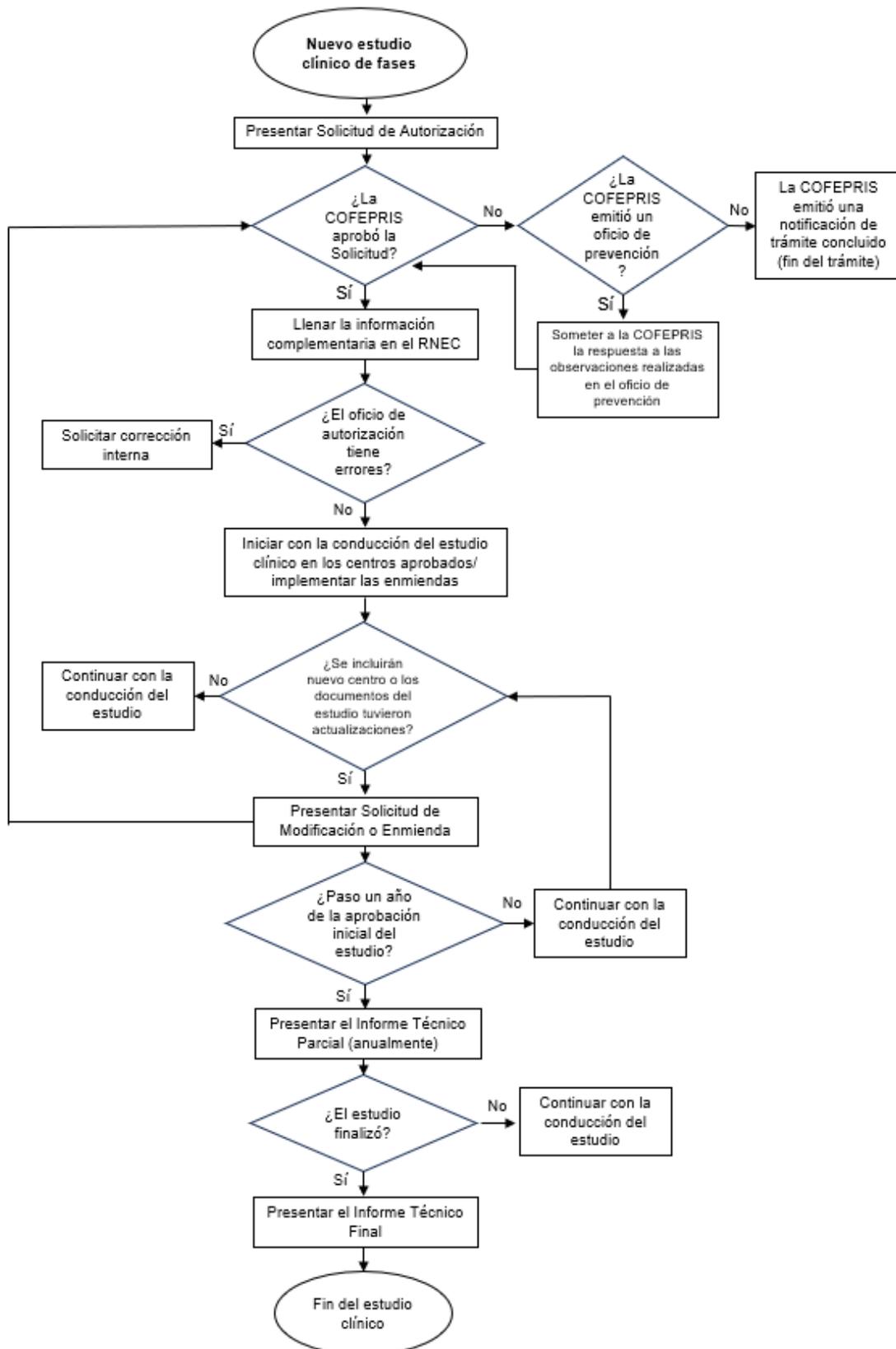
materia publicadas en el Diario Oficial de la Federación y en el portal web de la COFEPRIS. Es de relevancia mantenerse al día con toda la regulación aplicable y las actualizaciones para cumplir los requerimientos solicitados.

Al Ministerio de Salud en México, la COFEPRIS, se deben someter los estudios clínicos que se pretenden conducir en México con el objetivo de consolidar información acerca de la eficacia y seguridad de un determinado medicamento. Esta entidad regulatoria se encarga de aprobar y dar seguimiento a los estudios de Investigación Clínica. Los tipos de trámites que se pueden someter a la COFEPRIS a través del Centro Integral de Servicios (CIS) durante el ciclo de vida de un ensayo clínico de estudios de fase autorizado mediante la homoclave 04-010: farmoquímico, biológicos y biotecnológico - Modalidad A, se encuentran representados en el Esquema 4. Estos trámites deben contener la documentación y cumplir los requerimientos de presentación de la información establecidos en la Guías de la COFEPRIS para que puedan ser evaluados.

En el Esquema 5 se muestra un diagrama de flujo con la gestión de los tipos de solicitudes de trámites a la COFEPRIS de estudios de fases (homoclave 04-010 modalidad A) durante el ciclo de vida del estudio, mostrando los posibles tipos de respuesta por parte de la entidad regulatoria y el orden en el que se deben presentar las solicitudes.



Esquema 4. Solicitudes de trámites a la COFEPRIS para estudios de fases autorizados mediante la homoclave 04-010 modalidad A durante el ciclo de vida del estudio.



Esquema 5. Gestión de las solicitudes de trámites a la COFEPRIS para estudios de fases autorizado mediante la homoclave 04-010 modalidad A durante el ciclo de vida del estudio clínico

En el RNEC se pueden consultar los estudios clínicos ingresados mediante las “Solicitudes de Autorización de Protocolos de Investigación en Seres Humanos” a partir del 2013 en México. Esta plataforma tiene un buen objetivo al pretender tener disponibilidad de la información hacia toda la comunidad de usuarios, ya sean de profesión médica o no. En el RNEC hay campos importantes que requieren ser llenados, por ejemplo, el medio de contacto del estudio, los centros de investigación que están participando en México, el estatus de reclutamiento, entre otros. Si los responsables de la conducción del estudio mantuvieran toda la información actualizada, el RNEC tendría un importante impacto al volverse un buscador principal de estudios clínicos por la comunidad médica y por los participantes potenciales. Resulta relevante que la COFEPRIS implemente acciones para que la información de este sistema se encuentre actualizada y no existan fallas en la plataforma.

Como se mencionó en la sección 3.5 del presente trabajo, de acuerdo con la base de datos de ClinicalTrials.gov, se reporta que a diciembre del 2022 se llevan a cabo 436,442 estudios, en los cuales México ha participado o está participando en 4,590 estudios. A diciembre del 2017, México estaba participando en 3,055 estudios, teniendo un incremento de 1,535 estudios registrados en ClinicalTrials.gov en 5 años (incremento del 50.2% a diciembre de 2022). La Investigación Clínica es un área que está creciendo notablemente en México, y es importante tener un buen control de los estudios clínicos, cumplir con la Regulación Mexicana, y tener una adecuada supervisión y monitoreo de los estudios. La Farmacovigilancia es una herramienta fundamental para realizar esta supervisión a los estudios clínicos de fases (I, II, III y IV). El apego a los requerimientos establecidos por la unidad de Farmacovigilancia resulta en una adecuada evaluación de

los riesgos y beneficios de un medicamento o terapia innovadora, determinando si un medicamento o terapia innovadora es segura para los participantes de los estudios clínicos y para los pacientes potenciales.

10. Conclusiones

En el presente trabajo:

- Se realizó una descripción de los tipos de trámites que se pueden someter a la COFEPRIS a través del Centro Integral de Servicios (CIS) durante el ciclo de vida de un ensayo clínico de estudios de fase autorizado mediante la homoclave 04-010 Modalidad A (Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos COFEPRIS-04-010 modalidad A, Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación COFEPRIS-09-012, Informes Técnicos Parciales y Finales).
- Se especificaron los componentes y características de los “dossiers” regulatorios a ser sometidos acorde a las guías de sometimiento de trámites a la COFEPRIS y la legislación mexicana aplicable.
- Se explicaron los estudios de fases, estudios en los que está enfocado este trabajo, y se realizó un análisis de los estudios de fase I a IV en conducción en México a diciembre del 2022.
- Se describieron los documentos disponibles en materia de regulación en Investigación Clínica a nivel internacional y nacional (leyes, guías, acuerdos, etc.)

Incrementar la cantidad de estudios clínicos disponibles en México permite el desarrollo de tratamientos innovadores, mejorar la calidad de vida de la sociedad, y la comercialización de nuevos medicamentos biotecnológicos después de la obtención del registro sanitario correspondiente. Elaborar correctamente los “dossiers” para solicitar la aprobación de un estudio clínico en México permite asegurar la integridad, salud y

dignidad de los pacientes. Dar seguimiento continuo a los estudios ya aprobados, permite demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto en investigación.

11. Referencias

1. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (09 de noviembre de 2016). *Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*.
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
2. European Medicines Agency (14 de octubre de 2021). *ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf
3. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Federación, 04 de enero del 2013
4. U.S. Food and Drug Administration (02 de mayo de 2018). *La Investigación Clínica versus el tratamiento médico*. Recuperado el 20 de septiembre del 2022 de:
<https://www.fda.gov/patients/clinical-research-versus-medical-treatment/la-investigacion-clinica-versus-el-tratamiento-medico>
5. AMIIF (2021). *Investigación Clínica COFEPRIS Tracker*. Recuperado el 20 de septiembre del 2022 de: <https://www.cofepristracker.org/investigacion-clinica/#:~:text=los%20nuevos%20medicamentos%20sean%20seguros,los%20medicamentos%20a%20diferentes%20poblaciones>
6. Rang, H., Dale, M., Ritter, J., Flower, R. (2008). *Farmacología*. (6ª ed.) Elsevier. Páginas 106 y 120
7. Pawlik, T. y Sosa, J. (2020). *Clinical Trials*. (2ª ed.) Springer.

8. Brody, T. (2012). *Clinical Trials: Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, FDA and ICH Guidelines*. (1ª ed.) Elsevier.
9. National Library of Medicine (s.f.). *ClinicalTrials.gov*. Recuperado el 18 de diciembre de 2022 de <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=adf&cntry=MX&phase=0123>
10. López, M. et al. (2016). Normatividad que rige la Investigación Clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México. *Acta pediátrica de México* vol. 37 no. 3. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext_plus&pid=S0186-23912016000300175&lng=es&tlng=es&nrm=iso
11. Comisión Nacional de Bioética (s.f.). *Código de Nuremberg*. Recuperado el 05 de noviembre del 2022 de http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/2.INTL.Cod_Nu_renberg.pdf
12. Comisión Nacional de Bioética (s.f.). *Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. Recuperado el 05 de noviembre del 2022 de http://conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Declaracion_Helsinki_Brasil.pdf
13. Miranda, G., Torres, F. (2008). Ética en la investigación médica. *Elsevier*. Vol. 26. Núm. 1 - 2 páginas 119-122. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-sociedad-andaluza-traumatologia-ortopedia-130-articulo-etica-investigacion-medica-13134519>
14. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación, 7 de febrero de 1984. Última reforma del 16 de mayo de 2022.

15. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Última reforma, Diario Oficial de la Federación, 02 de abril del 2014
16. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, 19 de julio de 2017
17. NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. Diario Oficial de la Federación, 5 de octubre de 2010
18. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (17 de agosto de 2020). *Guía para el ingreso de Protocolos de Investigación*.
<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/guia-para-el-ingreso-de-protocolos-de-investigacion?idiom=es>
19. Comisión de Autorización Sanitaria (20 de febrero de 2020). *GUÍA PARA EL INGRESO DE TRÁMITES*.
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/535715/Guia_Ingreso_Tramites_Febrero_2020.pdf
20. Secretaría de Salud (19 de mayo de 2016). *Manual de Procedimientos de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*.
<http://transparencia.cofepris.gob.mx/images/documentos/manuales/MGP-COFEPRIS-2016.pdf>
21. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Diario Oficial de la Federación, 13 de abril de 2004.
22. Rojas, E. (s.f.). *La Regulación de los Ensayos Clínicos en México*. Recuperado el 21 de diciembre de 2022 de

https://www.redeami.net/docs/docs/encuentros/xi_encuentro/Ponencias/MexicoEClinicos_ERojas.pdf

23. Velarde, G. (26 de abril de 2017). *La importancia de la industria farmoquímica (I)*. Recuperado el 25 de diciembre de 2022 de: <https://codigof.mx/la-importancia-la-industria-farmoquimica-i/>

24. Sistema de Información sobre Comercio Exterior (2022). *MERCOSUR/GMC/RES N° 88/93: Autorización para el funcionamiento de industrias farmoquímicas*. Recuperado el 25 de diciembre de 2022 de: <http://www.sice.oas.org/trade/mrcsrs/resolutions/Res8893a.asp#:~:text=PRODUCTO%20FARMOQUIMICO%20Toda%20sustancia%20elaborada,%22producto%20quimico%2Dfarmaceutico%22>.

25. Dirección de Medicamentos y Tecnologías (septiembre de 2014). *ABECÉ sobre medicamentos biotecnológicos*. Recuperado el 25 de diciembre de 2022 de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abc-biomedicamentos.pdf>

26. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (s.f.). *Solicitud de autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos de medicamentos, biológicos y biotecnológicos*. Recuperado el 29 de diciembre de 2022 de: <https://www.gob.mx/tramites/ficha/solicitud-de-autorizacion-de-protocolo-de-investigacion-en-seres-humanos-de-medicamentos-biologicos-y-biotecnologicos/COFEPRIS400>

27. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (s.f.). *Instructivo de llenado del formato Autorizaciones, Certificados y Visitas*. Recuperado el 05 de enero de

2023

de:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/348649/Instructivo_Autorizaciones.pdf

28. Catálogo Nacional (2022). *Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos Modalidad A.- Medicamentos, Biológicos o Biotecnológicos.*

Recuperado el 29 de diciembre de 2022 de:

<https://catalogonacional.gob.mx/FichaTramite?traHomoclave=COFEPRIS-04-010-A>

29. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (septiembre de 2016).

Guía para el sometimiento para Protocolos de Investigación en seres humanos, homoclave COFEPRIS 04-010 A. Versión no. 2.3.

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/149032/Gu_a_de_Sometimiento_COF_EPRIS-04-010-A.pdf

30. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (agosto). *Guía para el sometimiento de enmienda al Protocolo de Investigación en Seres Humanos*

HOMOCLAVE COFEPRIS 09-012 (Enmienda de Seguridad) versión 1.

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/149036/Gu_a_de_Sometimiento_COF_EPRIS-09-012_ENMIENDA_DE_SEGURIDAD.pdf

31. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (agosto de 2016).

Guía para el sometimiento de enmiendas al Protocolo de Investigación en Seres Humanos HOMOCLAVE COFEPRIS-09-012 (Inclusión de Nuevo Centro) versión 1

https://www.pediatria.gob.mx/investigacion/documentos/inclusion_centro.pdf

32. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (agosto). *Guía para el sometimiento de enmienda al Protocolo de Investigación en Seres Humanos*

HOMOCLAVE COFEPRIS-09-012 (documentos) versión 1

[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/149027/Gu a de Sometimiento COF](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/149027/Gu%20a%20de%20Sometimiento%20COF%20EPRIS-09-012%20ENMIENDA%20PROTOCOLO-)

[EPRIS-09-012 ENMIENDA PROTOCOLO-](#)
[MANUAL DEL INVESTIGADOR Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.pdf](#)

33. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (agosto de 2016).

Guía para el sometimiento de enmienda al Protocolo de Investigación en Seres Humanos

HOMOCLAVE COFEPRIS 09-012 (otros) versión 1.

https://www.pediatria.gob.mx/investigacion/documentos/enmienda_otros.pdf

34. Catálogo Nacional (2022). *Solicitud de Modificación o Enmienda a la Autorización de Protocolo de Investigación*. Recuperado el 04 de marzo de 2023 de:

<https://catalogonacional.gob.mx/FichaTramite?traHomoclave=COFEPRIS-09-012>

35. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (01 de junio de 2017).

Formato para Informe Parcial. Recuperado el 26 de diciembre de 2022 de:

<https://www.gob.mx/cofepris/documentos/formato-para-informe-parcial-y-final>

36. Comisión de Autorización Sanitaria (marzo de 2013). *Manual del Usuario del Registro*

Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC). Versión 1.0.

<https://es.scribd.com/doc/283008934/Manual-Del-Usuario-RNEC-Version-1-0-Marzo-2013-2#>

37. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (21 de abril de 2020).

Medidas extraordinarias en relación a Estudios Clínicos ante la Pandemia de COVID-19.

Recuperado el 27 de diciembre de 2022 de:

<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/medidas-extraordinarias-en-relacion-a-estudios-clinicos-ante-la-pandemia-de-covid-19?idiom=es>

38. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (s.f.). *Preguntas frecuentes*. Recuperado el 01 de diciembre de 2022 de: <https://citas.cofepris.gob.mx/FAQ/>

39. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (31 de marzo de 2021). *COFEPRIS anuncia cambios a procesos de Protocolos de Investigación para agilizar tiempos de respuesta y promover la innovación*. Recuperado el 25 de diciembre de 2022 de: <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/cofepris-anuncia-cambios-a-procesos-de-protocolos-de-investigacion-para-agilizar-tiempos-de-respuesta-y-promover-la-innovacion?idiom=es>

40. 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 y el diverso por el cual se dan a conocer los formatos de los trámites a cargo de la Secretaría de Salud que se indican, publicado el 2 de septiembre de 2015. Diario Oficial de la Federación, 24 de enero de 2022.

Anexo 1. Guía para la presentación de la información de los informes técnico-descriptivos (formato para el ingreso del informe técnico parcial)

| GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE LOS INFORMES TÉCNICO-DESCRIPTIVOS | | | | | | |
|--|----------------------------------|--|---------------------------------------|---|-----------|-------------|
| ✓ OBJETIVO: Establecer los requisitos para la presentación de la información que deberá contener el Informe Técnico Parcial del estudio. | | | | | | |
| ✓ ALCANCE: Toda persona física o moral que pretenda someter un Informe Técnico Parcial del estudio. | | | | | | |
| ✓ RESPONSABILIDADES: Patrocinadores, Organizaciones de Investigación por Contrato, Centros de Investigación e Investigador Principal. | | | | | | |
| ✓ DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES: El ingreso de los informes se llevará a cabo mediante el sometimiento a través de un "Escrito Libre", sin costo para el usuario. | | | | | | |
| PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN: Es requisito según lo establecido en la NOM-012 con motivo de seguimiento a la investigación el sometimiento del Informe Técnico Parcial del estudio. Se tendrá que presentar el siguiente formato debidamente requisitado. | | | | | | |
| FORMATO PARA EL INGRESO DEL INFORME TÉCNICO PARCIAL | | | | | | |
| Informe Técnico Parcial | | | | | | |
| 1. Datos del estudio | | | | | | |
| Razon Social del Usuario: | | | | | | |
| Patrocinador: | | | | | | |
| Título del Protocolo de Investigación: | | | | | | |
| Número de Protocolo: | | | | Acronimo (si aplica): | | |
| Estatus del estudio: (Finalizado o en curso) De acuerdo al Informe Técnico-descriptivo a presentar. | | | | | | |
| Número de sujetos enrolados a nivel global: | | | | Número de sujetos enrolados a nivel local: | | |
| Fecha del primer enrolamiento (a nivel local): | | | | Fecha de corte del estudio (a nivel local): | | |
| 2. Centro de Investigación participantes. | | | | Sujetos | | |
| Centro ** | No. Oficio de Autorización | Razón Social del Centro de Investigación | Nombre del Investigador Principal | Reclutados | Enrolados | Concluyeron |
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |
| <small>**Colocar todos los Centros de Investigación Autorizados para el Estudio Clínico.</small> | | | | Total de sujetos: | | |
| 3. Enmiendas y Modificaciones durante el desarrollo del estudio. | | | | | | |
| Documento, Número de Versión y Fecha del Documento | Número de Oficio de Autorización | Fecha de Autorización | Fecha de implementación a nivel local | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

| |
|--|
| <p>4. Material y métodos (Resumen de los procedimientos del estudio y/o Cronograma del estudio).</p> |
| <p>5. Resumen de Reportes de RAM's y EA's.***</p> |
| <p>*** Anexo I. Incluir el acuse emitido por el CNFV.</p> |
| <p>6. Resultado (Eficacia y Seguridad) y Conclusiones. ****</p> <p>Al no contar con Resultados del estudio por el carácter parcial del informe, en esta sección deberá reportarse toda aquella información relevante que indique el avance de la investigación.</p> <p>**** Nota: La validez y/o veracidad, así como el uso de los resultados del estudio asentados en este formato con fines que al usuario convenga es competencia del Centro de Investigación y del patrocinador.</p> |
| <p>7. Referencias Bibliográficas. *****</p> <p>***** Nota: Si no existen Referencias adicionales al protocolo únicamente referir la versión del protocolo .</p> |
| <p>8. Anexos.*****</p> <p>Los siguientes Anexos deberán remitirse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anexo I. Acuse emitido por el CNFV (Incluir en la sección 5. Resumen de Reportes de RAM's y EA's). - Anexo II. Ficha Técnica del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC). - Anexo III. Copia simple de la Carta de Delegación de Responsabilidades firmada por el Investigador Principal, la cual fue sometida con el trámite de autorización de conducción inicial del Protocolo de Investigación y/o inclusión de Centro de Investigación. En el caso de que se haya realizado alguna modificación al equipo de investigación, deberá anexarse copia de la Carta de Delegación de Responsabilidades actualizada. - Anexo IV. Incluir los Materiales para el Paciente (documentos que no requieren autorización por COFEPRIS, los cuales fueron aprobados por los Comités evaluadores). - Otros Anexos. *****Según el numeral 7.4.1.6 de la NOM-012 se podrán ingresar los "Anexos" que el investigador considere necesarios para el sustento del informe técnico-descriptivo o los que requiera la institución o establecimiento en donde se lleve a cabo la investigación. En este apartado deberá indicar cuales y cuantos anexos se están adjuntando al presente formato. |
| <p>REVISIÓN INTERNA DE SU SOLICITUD:</p> <p>Una vez sometida la solicitud, el CIS les asignará un "número de ingreso" con su respectiva papeleta impresa que deberán conservar para cualquier seguimiento y para recoger su respuesta ("ACUSE DE RECIBO" DE LA INFORMACIÓN PRESENTADA). El área técnica que revisa su solicitud se denomina Ensayos Clínicos, por sus siglas EC y pertenece a la Comisión de Autorización Sanitaria. El acuse de recibo a la información sometida no deberá interpretarse como una autorización.</p> |